

SÍNDROME DE DERMATITIS Y NEFROPATÍA PORCINO UNA REVISIÓN SOBRE SU EPIDEMIOLOGÍA, PATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Insarralde L^{1,2}, Quiroga MA¹, Cappuccio JA¹, Machuca MA¹,
Barrales H^{1,3}, Alarcon LV⁴, Perfumo CJ¹

¹Cátedra de Patología Especial, Facultad de Ciencias Veterinarias,
Universidad Nacional de La Plata.

²Beca de iniciación de la UNLP. ³Beca para estudiantes de la
Facultad de Ciencias Veterinarias,

Universidad Nacional de La Plata ⁴Profesional privado.

Resumen: El síndrome de dermatitis y nefropatía porcino (SDNP) es una entidad exclusiva de los cerdos que afecta, en general, a animales de desarrollo y engorde. Su presentación suele ser esporádica con una prevalencia en las granjas afectadas menor al 1% y una letalidad entre el 50 y 100% que varía según la edad. Se caracteriza por la aparición súbita de lesiones multifocales rojo-violáceas en piel y riñones pálidos que se cubren de hemorragias petequiales. La lesión microscópica típica consiste en una vasculitis generalizada y glomerulonefritis sugestivas de una reacción de hipersensibilidad tipo III, mediada por inmunocomplejos. Si bien su etiología no es conocida, distintos trabajos asocian al SDNP con la infección por circovirus porcino tipo 2 (PCV-2) basados en ciertas evidencias epidemiológicas, las características de algunas de las lesiones microscópicas y, aún cuando inconstante, la detección de antígeno y/o ácido nucleico de PCV-2 en tejidos de animales enfermos. En el presente trabajo se describen las principales características de la enfermedad desde el punto de vista de su epidemiología, patología y etiología, incluyendo datos sobre la situación en la Argentina.

Palabras clave: síndrome de dermatitis y nefropatía porcino; epidemiología; patología; patogenia, etiología.

PORCINE DERMATITIS AND NEPHROPATHY SYNDROME A REVIEW ON EPIDEMIOLOGY, PATHOLOGY AND ETIOLOGY

Abstract: Porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS) is a disease that affects growing and finishing pigs characterized by a sporadic presentation, prevalence lower than 1% and variable lethality. PDNS affected pigs shows acute multifocal red-to-purple skin lesions and enlarged tan kidneys with petechial hemorrhages. The hallmark microscopic lesions of PDNS are a generalized vasculitis and glomerulonephritis that suggest a type III hypersensitivity reaction. Although the etiology remains unknown, different works have showed the association between porcine circovirus type 2 (PCV-2) and PDNS based on epidemiological evidences, microscopic lesions and, the inconstant detection of PCV-2 antigen and / or nucleic acid in affected tissues. In this article the main characteristics of the disease from an epidemiological, pathological and etiological standpoint are described. Information about national situation is also included.

Key words: Porcine dermatitis and nephropathy syndrome; epidemiology; pathology; pathogenesis; etiology.

Fecha de recepción: 25/03/10

Fecha de aprobación: 20/11/10

Dirección para correspondencia: L. Insarralde, Cátedra de Patología Especial. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. CC 296, (B1900AVW) La Plata. Argentina.

E-mail: lucasinsarralde@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dermatitis y nefropatía porcina (SDNP) es una entidad exclusiva de los cerdos caracterizada clínicamente por la aparición súbita de lesiones en piel y riñones. Afecta a animales en desarrollo y engorde siendo, generalmente, de presentación esporádica (1). Si bien su etiología no es conocida, distintos trabajos asocian al SDNP con la infección por circovirus porcino tipo 2 (PCV-2) (2, 3, 4, 5, 6). Desde el punto de vista de su patogenia, las lesiones microscópicas y la presencia de inmunoglobulinas y de factores del complemento en el glomérulo sugieren como mecanismo, una respuesta de hipersensibilidad de tipo III (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

El SDNP se describió por primera vez en el Reino Unido en el año 1993 (10). Posteriormente se han descrito casos en Europa, América del Norte y principalmente América del Sur, lo que habla de una distribución mundial de la enfermedad (15, 16). En América del Sur la primera descripción data del año 1997 en Chile (9), posteriormente en Brasil (17), Argentina (18) y más recientemente en Perú (19).

En Argentina, se han reportado casos en forma esporádica, en animales de engorde y terminación y sólo en granjas positivas a PCV-2 (20).

EPIDEMIOLOGÍA

El SDNP afecta en general, a animales de desarrollo y engorde aunque también puede presentarse en cerdos de terminación y en hembras de reposición (2). Su presentación suele ser esporádica (21), con una prevalencia en las granjas afectadas menor al 1% (usualmente entre 0,05 y 0,5 %) (16). Sin embargo, en el Reino Unido y en otros países se ha detectado una mayor prevalencia con variaciones entre el 0,25 y 20 % o más (16). La letalidad varía según la edad. En animales afectados de más de 3 meses de edad, la letalidad es próxima al 100 %, mientras que en aquellos de 1,5 a 3 meses se reduce a la mitad (16). Las evidencias epidemiológicas indican que el SDNP está fuertemente asociado con la infección por PCV-2. En algunas granjas, el síndrome mutisistémico de adelgazamiento posdestete (SMAP) y el SDNP coexisten y este último frecuentemente emerge cuando la incidencia de SMAP baja o se estabiliza (4, 22, 23). De todos modos se considera que no existe una relación directa entre SMAP y SDNP. Además, los cerdos con SMAP, nunca desarrollan SDNP o viceversa (2). En Argentina, el SDNP siempre ha sido descrito en granjas positivas a PCV-2 con o sin SMAP, con una prevalencia menor al 1 % (18, 22). Sin embargo, en los últimos años se han observado prevalencias mayores en algunas granjas. En este sentido, el monitoreo anatómo-

patológico realizado entre los años 2006-2009 en una granja porcina sin entidad clínica de SMAP, puso en evidencia que sobre el total de causas de muerte registradas en crecimiento y engorde, entre el 4,0 y el 6,2 % correspondió a descarte por SDNP (comunicación personal Dr. Perfumo CJ, 2009). Por otro lado, el SDNP representó un 2,9 % del total de casos diagnosticados en cerdos, provenientes de 11 granjas, durante el periodo 2003-2009 en el Servicio de Anatomía Patológica de la Cátedra de Patología Especial (FCV, UNLP), con un mayor porcentaje durante los años 2008-2009.

ETIOPATOGENIA

La lesión característica del SDNP es una vasculitis necrotizante sistémica que afecta principalmente piel y riñón aunque puede también observarse en otros órganos tales como pulmón y bazo (1).

Las características de las lesiones microscópicas observadas en el SDNP se asocian fuertemente con una enfermedad mediada por complejos inmunes (10). Generalmente, inmunoglobulina M (IgM), IgA, ocasionalmente IgG y factores del complemento como C3 y C1q son detectados en la pared de los vasos afectados y en el glomérulo renal (8, 9). Se ha observado que los complejos inmunes presentan una localización subendotelial en la membrana basal del glomérulo (9). Mediante microscopía electrónica se han identificado poros que facilitan la exudación de fibrina, observándose también material celular degenerado dentro del espacio urinario. Estos poros probablemente, promuevan también el pasaje de antígenos hacia el interior del glomérulo (13).

En general, el daño mediado por inmunocomplejos puede ser causado por antígenos endógenos, tales como componentes antigénicos de células y tejidos, o por proteínas exógenas, como proteínas de la dieta, agentes infecciosos (virales o bacterianos), químicos o agentes terapéuticos (6, 13, 24). Pero en el caso del SDNP el componente antigénico de los complejos inmunes no ha sido aún determinado (11).

Hasta 1998 el virus del síndrome respiratorio reproductivo porcino (PRRSv), PCV-2, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus spp* y lipopolisacáridos de bacterias gram-negativas han sido propuestos como posibles antígenos asociados con el SDNP. Entre todos estos, el virus de PRRSv ha sido el más estudiado (5, 6, 9, 13, 24).

Se ha observado que muchos animales afectados con SDNP resultaron serológicamente positivos a PRRSv (25). Asimismo PRRSv causó vasculitis necrotizante en cerdos infectados experimentalmente (26). Se ha demostrado, por inmunohistoquímica (IHQ), la presencia de este virus dentro de los macrófagos periféricos a los

vasos sanguíneos renales y de la piel y, mediante técnica de PCR, en el pulmón y en el bazo habiéndose logrado el aislamiento viral en cerdos afectados con SDNP (12).

Sin embargo PRRSV no ha sido demostrado dentro de la pared vascular dañada, ni tampoco en todos los casos de SDNP. Por otro lado, en países libres de PRRSV tal como Argentina, también el síndrome está presente (18, 20).

Existen evidencias que ciertas bacterias cumplirían un papel significativo en el desarrollo de la enfermedad (13). Tal es el caso de *Streptococcus* beta hemolítico en la glomerulonefritis inmunomediada en humanos (13). Por lo tanto es posible su potencial participación en la etiología del SDNP (13). Otra bacteria muy bien estudiada es *Pasteurella multocida* la que ha sido aislada en muchos casos de campo de SDNP. Esto indicaría una participación en la patogenia del síndrome (24). En este sentido, antígenos específicos de *P. multocida* han sido demostrados en los riñones de cerdos con SDNP, encontrándose un mismo patrón de restricción de ADN por electroforesis de campo pulsado (24). Sin embargo este patrón también fue hallado en una alta proporción de cepas aisladas de animales sin SDNP (24). Estudios IHQ permitieron identificar antígenos de *P. multocida* en túbulos contorneados proximales, en el glomérulo, en lesiones de vasculitis renales y en el citoplasma de células mononucleares del intersticio. Todo esto demuestra, al menos, la existencia de una asociación entre la bacteria y el desarrollo de las lesiones del SDNP, aunque no permite considerar a *P. multocida* como un agente primario de la enfermedad (24).

Ciertas evidencias epidemiológicas y la detección de antígeno y ácido nucleico de PCV-2 en piel y en riñones de animales con SDNP han llevado a especular que este virus juega un papel importante en la etiología del síndrome (2, 3, 22, 27). Y si bien es aún tema de controversia, diversos estudios demuestran una fuerte asociación entre PCV-2 y el SDNP (5, 28).

Desde el año 1997 el PCV-2 es considerado el agente etiológico SMAP (29, 30). Esta enfermedad tiene cierta similitud con el SDNP por lo que en los últimos años se comenzó a investigar la posibilidad que PCV-2 sea el causante también de SDNP.

En el año 2000 se realizó la primera descripción que asocia el PCV-2 con el SDNP (36). Aunque anteriormente, investigaciones de casos de SDNP en Irlanda del Norte en los años 90, donde las granjas eran libres de PRRSV, ya habían demostrado la presencia de antígenos de PCV-2 asociados a lesiones de linfadenitis granulomatosa (32).

Opriessnig y col (28) no lograron demostrar por IHQ la presencia de PCV-2 en todos los casos confirmados de SDNP, pero sí identificaron en

todos ellos ADN viral, por medio de técnicas de PCR. A su vez confirmaron, también mediante PCR, la ausencia tanto de parvovirus porcino como de PRRSV en muchos de los casos confirmados de SDNP (28).

Por otro lado, estudios realizados en España y EE.UU. utilizando hibridación *in situ* e IHQ, demostraron la presencia de ácido nucleico y/o antígeno de PCV-2 en células linfoides, macrófagos y células histocíticas de linfonódulos, placas de Peyer, tonsilas, pulmón, bazo, riñón, hígado y piel (5, 14, 25, 33).

En Argentina, si bien en el primer caso descrito de SDNP se identificó, por hibridación *in situ*, ácido nucleico de PCV-2 en las paredes arteriolares renales (20), un estudio IHQ realizado sobre muestras de riñón y linfonódulo de 20 casos de SDNP demostró, en forma preliminar, la ausencia de asociación estadística entre la inmunomarcación de PCV-2 y las lesiones renales y de linfonódulos. No obstante, dadas las lesiones observadas, estos resultados no excluyen la posibilidad de una infección por PCV-2 en fase resolutive (34).

Wellenberg y col (33) describieron que los animales afectados por el SDNP evidenciaban títulos de anticuerpos contra PCV-2 extremadamente elevados, pudiendo estos anticuerpos actuar como disparadores del desarrollo del síndrome, soportando así la hipótesis de la hipersensibilidad tipo III. Sin embargo, por otro lado, infecciones experimentales con PCV-2 en las que se detectó hipergammaglobulinemia no indujeron el SDNP (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Si bien al presente, no se ha logrado la reproducción experimental del SDNP mediante la infección con PCV-2 y el antígeno viral no ha sido consistentemente encontrado en las lesiones histopatológicas típicas del síndrome, la existencia de una relación es reconocida en diversos países como España, Francia y el Reino Unido (6, 15, 35, 36) situación que ha llevado a incluir a SDNP dentro del grupo de enfermedades asociadas a PCV-2 (PCV- AD) (5, 7).

SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

SDNP se caracteriza clínicamente por la aparición repentina de lesiones en piel ligeramente sobrelevadas, violetas, redondas o irregulares que progresan hasta áreas multifocales rojovioláceas y que luego se vuelven costrosas con un centro negro (28). Estas lesiones a menudo coalescen y forman grandes parches y placas, comprometiendo inicialmente, la piel de la región de los cuartos traseros, miembros y abdomen para luego progresar e involucrar tórax, flancos y orejas (37, 38). Los animales levemente afectados pueden permanecer afebriles, alertas y a menudo, se recuperan espontáneamente. Los animales afectados severamente presentan fiebre,

anorexia, depresión, letargia, postración, ataxia, paresia, rigidez al caminar o rehúsan moverse, notándose una rápida pérdida de la condición corporal previo a la muerte (1, 6, 24, 37, 38). A la necropsia se observan extensas áreas de edema y hemorragias en el tejido subcutáneo y en la dermis. Los riñones están aumentados de tamaño, firmes, pálidos y frecuentemente se cubren de hemorragias petequiales. También pueden aparecer, en algunos casos, manchas blancas en la superficie. Los linfonódulos, principalmente los inguinales y renales, se encuentran aumentados de tamaño y rojo oscuro (33). Este color rojizo es consecuencia del drenaje de sangre de las zonas afectadas (12, 13, 15, 24).

No todos los cerdos evidencian lesiones macroscópicas en piel y riñones. Algunos no presentan lesiones cutáneas y otros sólo desarrollan lesiones renales muy leves o directamente no las presentan. Aunque atípico, estos casos pueden considerarse como formas del síndrome ya que, de todos modos, está presente la vasculitis necrotizante sistémica (6, 15).

Las lesiones microscópicas son características de una hipersensibilidad tipo III, consecuencia de un desorden inmuno-mediado causado por depósitos de complejos inmunes en las paredes de los capilares y del glomérulo renal (5, 37, 38, 39). De este modo se observan vasculitis necrotizante generalizada y glomerulonefritis fibrinonecrótica. La vasculitis se puede encontrar en varios órganos, pero lo más frecuente es observarla en piel, pelvis renal, mesenterio y bazo (15, 40).

Las múltiples lesiones puntiformes, pequeñas y rojizas, similares a petequias, que se presentan en la corteza renal se corresponden microscópicamente con glomérulos aumentados de tamaño, con el espacio de Bowman distendido y lleno de fibrina, células inflamatorias y eritrocitos (glomerulitis necrotizante fibrinosa) (15, 26, 33, 41). También se observa una moderada a severa nefritis intersticial no supurativa con infiltración de células mononucleares (24), y con túbulos renales dilatados y llenos de material proteináceo. Distintos grados de degeneración, necrosis y atrofia tubular, así como fibrosis intersticial, caracterizan la lesión túbulo-intersticial (25, 33, 42, 43).

La lesión renal entonces, varía desde una leve a severa glomerulonefritis fibrinosa con vasculitis necrotizante aguda a una glomerulonefritis crónica con glomerulosclerosis y fibrosis intersticial (3, 13, 14, 15, 33, 43, 44).

Microscópicamente, las lesiones en linfonódulos y otros tejidos linfoides son similares a las encontradas en los casos de SMAP, y consisten en depleción linfoide asociada a necrosis folicular (33, 45) y parafoficular (3, 45) y cierto grado de infiltración de células gigantes multinucleadas y/o histiocitos diseminados por la corteza y paracorteza (3, 15, 33, 41, 45).

El estudio histopatológico de las lesiones en piel revela una necrosis en dermis y epidermis, con degeneración fibrinoide, presencia de vasculitis necrótica y trombosis (33).

DIAGNÓSTICO

El SDNP es relativamente sencillo de diagnosticar basado en los signos clínicos y en las lesiones macroscópicas. Sin embargo, para realizar el diagnóstico definitivo es esencial la identificación, mediante histopatología, de glomerulonefritis y vasculitis necrótica sistémica particularmente en los vasos de la pelvis renal, subcutis y dermis de la piel (12, 14, 16, 46). La glomerulonefritis fibrinosa difusa es a menudo la lesión más destacable que se observa en la mayoría de los animales con SDNP (16, 46).

En todos los casos graves, los cerdos presentan altos niveles de urea y creatinina en sangre y en el humor acuoso, que indican una falla renal severa que lleva a la muerte de estos animales. Estos cambios son distintivos de la glomerulopatía que se presenta en esta enfermedad (3, 14, 33, 44, 46). Los valores en el humor acuoso de urea son aproximadamente de 24,14 mm/l (normal: 4,5 mm/l) y los de creatinina son de 9,2 mm/l (normal: 2,09 mm/l).

Desde un punto de vista diagnóstico, la detección del PCV-2 no se incluye entre los criterios para el diagnóstico de SDNP (16).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La baja prevalencia del SDNP en la mayoría de las granjas puede contribuir al diagnóstico. Sin embargo, en aquellas donde la prevalencia es más alta de lo habitual (mayor al 1%), debería realizarse el diagnóstico diferencial con otras enfermedades (6, 14).

En el SDNP las lesiones macroscópicas primarias están presentes en riñón y piel, por lo tanto las enfermedades o condiciones que pueden ocasionar diferentes cuadros patológicos en piel como son peste porcina clásica, erisipela porcina, salmonelosis septicémica, infecciones por *Actinobacillus suis*, eritemas pasajeros (pisos mojados de orina, quemaduras por químicos, etc.), dermatosis por deficiencia de zinc y otras infecciones por bacterias septicémicas deberían incluirse como diagnósticos diferenciales. De las mencionadas, sólo peste porcina clásica y salmonelosis septicémica pueden producir lesiones en los riñones muy similares a las observadas en el SDNP aspecto que debe tenerse en cuenta en aquellos países en que dichas entidades coexisten (1, 6, 13, 14, tabla N° 1).

Por lo tanto los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta varían según la región geográfica y las características de presentación del SDNP, ya sea con predominio de lesiones en piel y/o riñón. Por ejemplo, en algunos países de Europa la

¹Diagnóstico diferencial en SDNP: signos clínicos y hallazgos de necropsia.

Signos clínicos y lesiones	PPC	SDNP	Eri	SS	DZn
Fiebre	+	+	+	+	-
Muerte súbita	+	+	+	+	-
Linfonódulos agrandados	+	+	+	+	-
Linfonódulos hemorrágicos	+	+	-	-	-
Hemorragias	+	+	-	-	-
Lesiones cutáneas	+	+	+	+	+
Lesiones renales	+	+	+	+	-

PPC= peste porcina clásica, Eri= erisipela porcina, DZn= dermatosis por deficiencia de Zinc, SS= salmonelosis septicémica.

principal diferenciación diagnóstica se hace con peste porcina clásica, y en EE.UU. y Canadá el principal diagnóstico diferencial es la salmonelosis septicémica (6).

CONCLUSIÓN

En el caso del SDNP, numerosos estudios de campo y experimentales han comprobado que no existe una relación causal directa entre la infección por PCV-2 y el desarrollo de la enfermedad. De todos modos, si bien la identificación del virus en SDNP es inconstante, la inflamación granulomatosa en los linfonódulos también presente con frecuencia en riñón, es característica de la infección por PCV-2 observándose que el uso masivo de la vacuna contra este virus ha reducido su incidencia. Considerando que la infección por PCV-2 es endémica en la mayoría de las granjas y que la signología de PCV-AD es inespecífica, debemos ser precavidos al relacionar un cuadro clínico-patológico y la identificación del virus en los tejidos, con una entidad particular. Esto ha originado una revisión de los criterios diagnósticos de las PCV-AD que involucra: el cuadro epidemiológico, las lesiones histopatológicas, la inmunomarcación del virus en las mismas así como su cuantificación. Para sumar mayor complejidad, este patrón de diagnóstico no es aplicable a SDNP. Al igual que ocurre con otras presentaciones asociadas a la infección por PCV-2, es probable que en el caso de SDNP se sumen causas o circunstancias adicionales, que aún desconocemos, que actúen como disparadores de la enfermedad y que constituyen un desafío descifrar.

BIBLIOGRAFIA

- Harding JC. The clinical expression and emergence of porcine circovirus 2. *Vet Microbiol* 2004; 98: 131-135.
- Chae CA. A review of porcine circovirus 2-associated syndromes and diseases. *Vet J* 2005; 169 (3): 326-336.
- Choi C, Chae C. Colocalization of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus 2 in porcine dermatitis and nephropathy syndrome by double-labeling technique. *Vet Pathol* 2001; 38:436-441.

- Krakowka S, Rings DM, Ellis JA, Allan GM, McNelly F, Meehan BM, McCullough KC, Botner A, Nauwynck HJ, Charreyre C. The pathogenesis of PCV2 infection and PMWS. En: *White Book n° 4: PCV2 diseases: intimate relationships between host and pathogen & a close-up on Asia*. Merial Ed., 1st APVS 2003 September; pp. 9-24; Seoul, Korea.

- Rosell C, Segalés J, Ramos-Vara JA, Folch JM, Rodriguez-Arriola GM, Duran CO, Balasch M, Plana-Duran J, Domingo M. Identification of porcine circovirus in tissues of pigs with porcine dermatitis and nephropathy syndrome. *Vet Rec* 2000 Jan 8; 146 (2), 40-43.

- Segalés J, Rosell C, Domingo M. Trends in emerging viral infections of swine. Ed. Iowa State Press. Iowa (EE.UU) 2002; p.313-318.

- Ellis J. Porcine circovirus and the PRRSV-PCV dilemma. Proceedings of the Annual Meeting of the 57th American College of Veterinary Pathologists and 41st American Society for Veterinary Clinical Pathology; 2006 December 2-6; Tucson, Arizona.

- Hélie P, Drolet R, Germain MC, Bourgault A. Systemic necrotizing vasculitis and glomerulonephritis in grower pigs southwestern Quebec. *Can Vet J* 1995; 36: 150-154.

- Sierra MA, de las Mulas JM, Molenbeek RF, van Maanen C, Vos JH, Quezada M, Gruys E. Porcine immune complex glomerulonephritis dermatitis (PIGD) syndrome. *Eur J Vet Pathol* 1997; 3: 63-70.

- Smith WJ, Thompson JR, Done S. Dermatitis/nephropathy syndrome of pigs. *Vet Rec* 1993; 132: 47.

- Stockhofe-Zurwieden N, Wichgers-Schreurs P, Van Es M, Niewold T. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS) is associated with hypergammaglobulinemia. Proceedings of the 19th IPVS Congress 2006 July 16th -19th; Vol 2. 80; Copenhagen, Denmark.

- Thibault S, Drolet R, Germain MC, D'Allaire S, Laroche R, Magar R. Cutaneous and systemic necrotizing vasculitis in swine. *Vet Pathol* 1998; 35: 108-116.

- Thomson JR, MacIntyre N, Henderson LEA, Meikle CS. Detection of *Pasteurella multocida* in pigs with porcine dermatitis and nephropathy syndrome. *Vet Rec* 2001; 149: 412-417.

- Thomson JR, Higgins RJ, Smith WJ, Done SH. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome: clinical and pathological features of cases in the United

- Kingdom (1993-1998). J Vet Med Physiol Clin Med 2002; 49: 430-437.
15. Segalés J, Rosell C, Domingo M. Pathological findings associated with naturally acquired porcine circovirus type 2 associated diseases. Vet Microbiol 2004; 98: 137-149.
16. Segalés J, Allan GM, Domingo M. Porcine circovirus diseases. Animal Health Research Reviews 2005; 6: 119-142.
17. Morés N. Epidemiologia da infecção pelo PCV2 em rebanhos do sul do Brasil. I simpósio UFRGG sobre Manejo, Reprodução e sanidade suína, 16-18 de maio 2006; p: 27; Vila Tamanduá, Concórdia, SC.
18. Machuca M, Segalés J, Sanguinetti HR, Perfumo CJ. Hallazgos anatomopatológicos y epizootiológicos del síndrome de dermatitis y nefropatía del cerdo. Tercera Reunión Argentina de Patología Veterinaria 2002 noviembre 28-29; p: 63; Rosario, Santa Fe, Argentina.
19. Olivera L, Torres M, Quiroga MA, Cappuccio JA, Piñeyro PE, Machuca MA, Perfumo CJ. Porcine circovirus type 2-associated syndromes in Peru. Proceedings of the 19th IPVS Congress 2006; vol. 2: 81; Copenhagen, Denmark.
20. Machuca MA, Segalés J, Idiar JR, Sanguinetti HR, Perfumo CJ. Síndrome de dermatitis y nefropatía porcina en la República Argentina: patología y detección de circovirus porcino. Rev Med Vet 2000; Vet., 81: 337-339.
21. Harding JC, Halbur PG. PMWS or a group of PCV2-associated syndromes: ever-growing concerns. White Book n° 3: PMWS and PCV2 diseases. Beyond the debate. Merial Ed. 17th IPVS 2002 June; pp. 19-31; AMES Iowa.
22. Cappuccio JA, Quiroga MA, Machuca MA, Piñeyro PE, Arauz MS, Pinto ME, Vigo GB, Perfumo CJ. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome as a cause of death, retarded growth and increased isolation of *Salmonella* Typhimurium in grower finisher phases in three Argentinean farms. Proceedings of the 19th IPVS Congress; 2006 July 16th-19th; Vol 2: 95; Copenhagen, Denmark.
23. Quiroga MA, Machuca MA, Cappuccio JA, Massone AR, Idiar JR, Labala J, Delas P, Perfumo CJ. Síndrome multisistémico de adelgazamiento postdestete. Aspectos epidemiológicos, clínicos y anatomopatológicos observados en tres granjas. Memorias del VII Congreso Nacional de Producción Porcina 2003 Octubre; p: 19; Río Cuarto, Córdoba.
24. Lainson FA, Aitchison KD, Donachie W, Thomson JR. Typing of *Pasteurella multocida* isolated from pigs with and without porcine dermatitis and nephropathy syndrome. J Clin Microbiol 2002; Vol 40: 588-593.
25. Saoulidis K, Kyriakis SC, Kennedy S, Lekkas S, Miliotis ChC, Allan G, Balkamos GC, Papoutsis PA. First report of post-weaning multisystemic wasting syndrome and porcine dermatitis nephropathy syndrome in pigs in Greece. J Vet Med B 2002; 49: 202-205.
26. Cooper VL, Hesse RA, Doster AR. Renal lesions associated with experimental porcine reproductive syndrome virus (PRRSV) infection. J Vet Diagn Invest 1997; 9: 198-201.
27. Piñeyro PE, Quiroga MA, Cappuccio JA, Machuca MA, Ramos-Vara JA, Perfumo CJ. Neumonía necrótica y proliferativa: patología e identificación de virus por técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica. V Congreso de Producción Porcina del MERCOSUR 2006; pp: 286; Córdoba, Argentina.
28. Opriessnig T, Xiang-Jin M, Patrick GH. Porcine circovirus type 2-associated disease: Update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. J Vet Diagn Invest 2007; 19: 591-615.
29. Clark EG. Skin lesions: A diagnostic dilemma. Proceeding of the Iowa State University Swine Disease Conference for Swine Practitioners 1997; pp: 15-18.
30. Kennedy S, Moffett D, McNeilly F, Meehan E, Ellis J, Krakowka S, Allan G. Reproduction of lesion of postweaning multisystemic wasting syndrome by infection of conventional pigs with porcine circovirus type 2 alone or in combination with porcine parvovirus. J Comp Pathol 2000; 122: 9-24.
31. Cheung AK, Lager KM, Kohutyuk OI, Vincent AL, Henry SC, Baker RB, Rowland RR, Dunham AG. Detection of two porcine circovirus type 2 genotypic groups in United States swine herds. Arch Virol 2007; 152: 1035-1044.
32. Allan GM, McNelly E, Kennedy S, Meehan B, Moffett D, Malone F, Ellis J, Krakowka S. PCV-2-associated PDNS in Northern Ireland in 1990: porcine dermatitis and nephropathy syndrome. Vet Rec 2000; 146:711-712.
33. Wellenberg GJ, Stockhofe-Zurwieden N, de Jong MF, Boersma WJ, Elbers AR. Excessive porcine circovirus type 2 antibody titres may trigger the development of porcine dermatitis and nephropathy syndrome: a case-control study. Vet Microbiol 2004; 99: 203-214.
34. Insarralde L, Quiroga MA, Cappuccio JA, Machuca MA, Barrales H, Perfumo CJ. Síndrome de dermatitis y nefropatía porcino: categorización de las lesiones y estudio inmunohistoquímico. XIV congreso ABRIVES 2009; Uberlandia, MG, Brasil.
35. Gresham A, Jackson G, Giles N, Allan G, McNeilly P, Kennedy S. PMWS and Porcine dermatitis and nephropathy syndrome in Great Britain. Vet Rec 2000; 146:143.
36. Madec F, Eveno E, Morvan P, Hamon L, Blanchard P, Cariolet R, Amenna N, Morvan H, Truong C, Mahé D, Albina E, Jestin A. Postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) In France: clinical observations from follow-up studies on affected farms. Livest Prod Sci 2000; 63: 223-233.
37. Drolet R, Thibault S, D'Allaire S, Thomson JR, Done SH. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS): an overview of the disease. J Swine Health Prod 1999; 7:283-285.
38. Duran CO, Ramos-Vara JA, Render JA. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome: a new condition to include in the differential diagnosis list for skin discoloration in swine. J Swine Health Prod 1997; 5: 241-244.

39. Piñeyro PE, Cappuccio JA, Machuca MA, Quiroga MA, Massone AR, Perfumo CJ. Estudio comparativo de las lesiones renales de cerdo con síndrome multisistémico de adelgazamiento postdestete y de dermatitis y nefropatía. Cuarta Reunion Argentina de Patología Veterinaria 2004 junio 2-4; p: 64; La Plata, Argentina.
40. Phaneuf LR, Ceccarelli A, Laing JR, Molloo B, Turner PV. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome associated with porcine circovirus 2 infection in a Yorkshire pig. *J Am Assoc Lab Sci* 2007; 46: 68-72.
41. Madić J, Grabarević Z, Bacanek B, Biu-Rudan A, Artuković B, Smolec O, Beck A. PCR detection of porcine circovirus type 2 in pigs with porcine dermatitis and nephropathy syndrome in Croatia. Proceedings of the 18th Congress 2004; June 27th – July 1; Vol 1; Hamburg, Germany.
42. Gresham A, Done S, Livesey C, MacDonald S, Chan D, Sayers R, Clark C, Kemp P. Survey of pig's kidneys with lesions consistent with PMWS and PDNS ochratoxicosis. Part 2: Pathological and histological findings. *Vet Rec* 2006; Dec 2, 159: 761-8.
43. Molnárt T, Glávits R, Szeredi L, Dán A. Occurrence of porcine dermatitis and nephropathy syndrome in Hungary. *Acta Vet Hung* 2002; 50: 5-16.
44. Brakmann B, Wendt M. PDNS: Histological lesions compared with parameters of renal function. Proceedings of 18th Congress; 2000 June 27th –July 1; Vol 1, p 370; Hamburg, Germany.
45. Piñeyro P, Pereda A, Quiroga MA, Cappuccio JA, Machuca MA, Perfumo CJ. Comparación entre las técnicas de inmunohistoquímica y PCR para la detección de circovirus porcino tipo 2 en linfónodos. Sexta reunión Argentina de Patología Veterinaria 2008 julio 16-19; p: 112; Corrientes, Argentina.
46. Segalés J, Piella J, Marco E, Mateu de Antonio EM, Espuna E, Domingo M. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome in Spain. *Vet Rec* 1998; 142: 483-486.