

## Síndrome de Leptomeningitis / Ventriculitis / Coroiditis (*Histophilus somni*) en bovinos: descripción de tres focos en el Este del Uruguay

### Leptomeningitis / Ventriculitis / Choroiditis Syndrome (*Histophilus somni*) in cattle: description of three outbreaks in Eastern Uruguay

Agustin Romero<sup>1</sup> 0000-0001-5110-1846  
Carolina Briano<sup>1</sup> 0000-0002-5295-9550

Marcelo Pereira<sup>1</sup> 0000-0003-0987-7311  
Fernando Dutra<sup>1</sup> 0000-0003-4886-9429

<sup>1</sup> DILAVE “Miguel C. Rubino”, Laboratorio Regional Este, Avelino Miranda 2045, Treinta y Tres, Uruguay.

\*Autor para correspondencia, aromero@mgap.gub.uy

Veterinaria (Montevideo) Volumen 56  
N° 214 (2020 Jul - Dic) e20205621406

DOI:10.29155/VET.56.214.6

Recibido: 05/02/2020

Aceptado: 15/10/2020

#### Resumen

Se describe la epidemiología, clínica y patología de 3 focos (4 casos) del cuadro patológico de Periventriculitis / Coroiditis causado por *Histophilus somni* diagnosticados en la región Este de Uruguay (2013-2019). Los focos ocurrieron en predios agropecuarios con diferentes sistemas de producción intensivos, incluyendo feedlots, predios ganaderos de recria y tambos. Clínicamente, algunos animales presentaban signos inespecíficos de fiebre y depresión, con decúbito costal y muerte a las pocas horas. En otros casos, los animales presentaron ataxia, temblores, pedaleo, opistótonos y convulsiones. A la necropsia los hallazgos patológicos más significativos en el sistema nervioso central eran de coroiditis y periventriculitis fibrinosupurativa en los ventrículos laterales. Se observó también pericarditis y otras complicaciones fibrino-supurativas a nivel renal (pielonefritis), como consecuencia de la septicemia. En ningún de los casos habían lesiones pulmonares. A la histopatología, en todos los casos había vasculitis leucocitoclástica, trombosis y colonias bacterianas cocoides Gram-negativas en su interior. En dos casos, mediante Inmunohistoquímica, se confirmó la presencia de *Histophilus somni* en lesiones ventriculares cerebrales y renales, sugiriendo una infección ascendente por las vías urinarias. La histophilosis bovina es una enfermedad que está presente en la región, debiendo considerarse la misma en casos de mortalidad de animales con infecciones multisistémicas en predios intensivos.

**Palabras clave:** bovino, *Histophilus somni*, periventriculitis-coroiditis, pericarditis.

#### Abstract

The aim of this paper is to describe three outbreaks (four cases) Leptomeningitis / Ventriculitis / Choroiditis Syndrome (*Histophilus somni*) occurred in cattle in the eastern region of Uruguay (2013-2019). All cases occurred in feedlots and cattle farms with intensive or semi-intensive production systems. Animals showed fever, ataxia, opisthotonus, seizures, and finally death. At necropsy the main findings were found in the central nervous system and characterized by fibrino-suppurative leptomeningitis, with ventriculitis and choroiditis. Pericarditis and nephritis-pyelonephritis were also found in some cases. No pulmonary lesions were found, in the four animals necropsied. The main histological lesions were found in the periventricular region and characterized by vasculitis, thrombosis with Gram-negative bacterial colonies. In two cases, the presence of *Histophilus somni* in brain and kidney lesions was confirmed by immunohistochemistry. Bovine histophilosis is a disease present in Uruguay and it should be considered in case of mortality of animals with nervous and multisystemic infections.

**Keywords:** bovine, *Histophilus somni*, Periventriculitis-choroiditis, pericarditis.

---

## Introducción

---

*Histophilus somni* (*H. somni*), anteriormente conocido como *Haemophilus somnus*, es un cocobacilo pleomórfico, Gram-negativo, anaerobio facultativo, habitante normal del tracto respiratorio y urogenital del bovino (Angen et al., 2003; Sandal e Inzana, 2010). Esta bacteria es capaz de resistir la acción de los neutrófilos y macrófagos, ya que inhibe la función fagocítica, es citotóxico para los macrófagos, produce una respuesta inmunogénica leve y presenta gran variación antigénica, factores todos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Corbeil, 2007). El agente se adhiere a las células endoteliales provocando contracción celular, exposición de la membrana basal, activación del mecanismo de coagulación intravascular diseminada y la formación de trombos vasculares. Los lipooligosacáridos de la membrana externa de *Histophilus somnus* y la formación de biofilms (matriz compleja con exopolisacáridos, células bacterianas y fagocíticas, enzimas, proteínas) dan protección al microorganismo y desempeñan un rol importante en la apoptosis de las células endoteliales y la patogénesis de la enfermedad (Inzana, 2016; Petrucci e Inzana, 2016). La vasculitis y trombosis son características histopatológicas altamente sugestivas de la enfermedad (Howard et al., 2004; Corbeil, 2007; Zekarias et al., 2011).

La histophilosis en bovinos es un problema importante en feedlots de América del Norte, donde las pérdidas económicas son significativas (Saunders et al, 1980; Gagea et al., 2006). En EE.UU y Canadá la forma pulmonar y cardíaca de la enfermedad son las más frecuentes, siendo la forma nerviosa de ocurrencia más esporádica (O'Toole et al., 2009, O'Toole y Sondgeroth, 2016). En Sudamérica, existen reportes de la enfermedad en animales en engorde en Argentina y Brasil (Descarga et al., 2002; Headley et al., 2013; Margineda et al., 2019). En nuestro país, la enfermedad fue diagnosticada por primera vez en ovinos en su forma nerviosa de meningoencefalitis trombotica o tromboembólica (TEM o TEME) (Romero et al., 2013).

*Histophilus somni* ocurre bajo diversas formas clínico-patológicas en sistemas de producción más intensivos y bajo determinadas condiciones de estrés (temperaturas extremas, cambios en la dieta, mezcla de animales de diferentes orígenes, etc.). La forma respiratoria de la histophilosis habitualmente se asocia con infecciones mixtas con *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida*, siendo *H. somni* el tercer agente en importancia del complejo respiratorio bovino en EE.UU y Canadá (Welsh et al., 2004; Gagea et al., 2006). Los animales afectados presentan taquipnea, tos, secreción nasal y lesiones severas de pleuroneumonía fibrino-supurativa (O'Toole y Sondgeroth, 2016). En la forma nerviosa de la enfermedad, se observa depresión, fiebre, ceguera, convulsiones o muerte súbita debido a las lesiones severas de Meningoencefalitis Trombotica o Tromboembólica (TEM o TEME) o de Ventriculitis / Coroiditis (De Lahunta y Divers 2008; O'Toole y Sondgeroth, 2016). En la forma cardíaca,

los animales exhiben muerte súbita, debido a la miocarditis necrotizante que involucra los músculos papilares (Harris y Janzen 1989; O'Toole y Sondgeroth, 2016). Por último, otras formas son la poliartritis-tenosinovitis, pericarditis fibrinosa, la peritonitis, la otitis media y la forma reproductiva de la enfermedad, la cual se ha asociado a cuadros de orquitis, vaginitis, cervicitis, endometritis, infertilidad y abortos (Corbeil, 2007; Headley et al., 2013; O'Toole y Sondgeroth, 2016).

El diagnóstico de la enfermedad es difícil por la variedad de cuadros clínico-patológicos que ocasiona y se basa fundamentalmente en la patología macroscópica, la histopatología característica, y la identificación del agente en los tejidos. El aislamiento de *H. somni* de cualquier órgano o tejido se considera diagnóstico, pero debido a que el crecimiento bacteriano del mismo es lento y difícil, para confirmar la presencia del patógeno se utilizan las técnicas de Inmunohistoquímica (IHQ) o la de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (O'Toole et al., 2009).

El objetivo del presente trabajo es describir la epidemiología, clínica y patología de 3 focos (4 casos) del síndrome de Periventriculitis / Coroiditis por *Histophilus somni* diagnosticados en la región Este del Uruguay.

---

## Materiales y Métodos

---

La información clínica, patológica, y epidemiológica de los casos clínico-patológicos diagnosticados como *Histophilus somni* entre 2013 y 2019 se obtuvo de la Base de Datos (BD33) del Laboratorio Regional Este, DILAVE "Miguel C. Rubino", Treinta y Tres, Uruguay, y de las visitas diagnósticas realizadas a los predios. Se procesaron macroscópicamente órganos refrigerados remitidos de 2 animales (casos N° 1 y 2) y se realizaron 2 necropsias en visita a los predios (casos N° 3 y 4). Para la histopatología, muestras de los distintos órganos, incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC), se fijaron en formol bufferado al 10%, se deshidrataron en alcohol, se incluyeron en parafina, se cortaron a 5-7 µm de espesor, se colorearon con Hematoxilina y Eosina (H&E), plata metenamina de Grocott-Gomori (GMS) y ácido periódico de Schiff (PAS), y se examinaron bajo el microscopio óptico.

Para la confirmación de *H. somni* se enviaron bloques de parafina (casos N° 1 y 2) con lesiones típicas al Dr. Donal O'Toole (Wyoming State Veterinary Laboratory Department of Veterinary Sciences, USA) para la detección del agente mediante Inmunohistoquímica (IHQ). Para la inmunomarcación se utilizó la técnica de avidina-biotina-peroxidasa con un anticuerpo policlonal primario de conejo que ha sido testado frente a una variedad de cepas bovinas y ovinas de *H. somni* (Gogolewski et al., 1987; Corbeil, 2007).

## Resultados

### Descripción de los focos

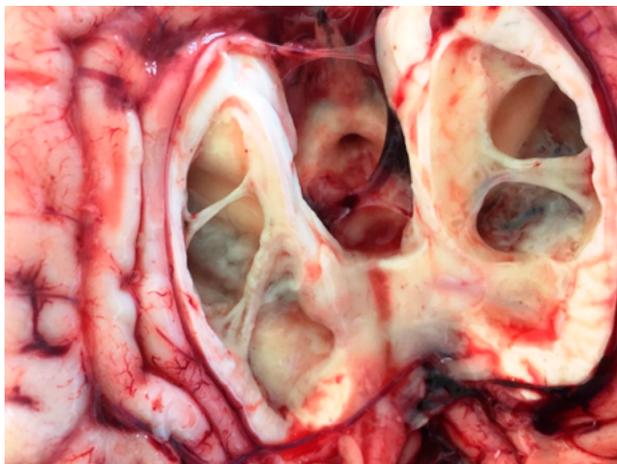
El primer foco (caso N° 1 y 2) ocurrió en un establecimiento ganadero de cría intensiva en Lavalleja, paraje Santa Lucía, donde enfermaron y murieron 5 de 400 terneros enteros para exportación en pie. El segundo foco (caso N° 3) se diagnosticó en un establecimiento lechero ubicado en Cerro Largo, paraje Fraile Muerto, donde murió 1 de 27 terneras Holando de guachera. El tercer foco (caso N° 4) sucedió en un en un corral de engorde de terneras, situado en Treinta y Tres, paraje Puerto Gómez, donde enfermaron y murieron 2 animales en un lote de 120.

### Hallazgos clínico-patológicos

Todos los casos se caracterizaron por un cuadro clínico nervioso de ataxia, temblores, pedaleo, convulsiones, decúbito costal y muerte en 12 horas. Las lesiones macroscópicas predominantes se localizaban en el encéfalo y correspondían a la forma patológica conocida como Leptomeningitis / Ventriculitis/ Coroiditis. El encéfalo en todos los casos estaba congestivo y edematoso, con las meninges engrosadas y abundante contenido de pus y fibrina en el interior de los ventrículos laterales.

No se encontraron focos necróticos-hemorrágicos típicos de TEM. En un animal (caso N° 4) se observó una severa pericarditis fibrino supurativa.

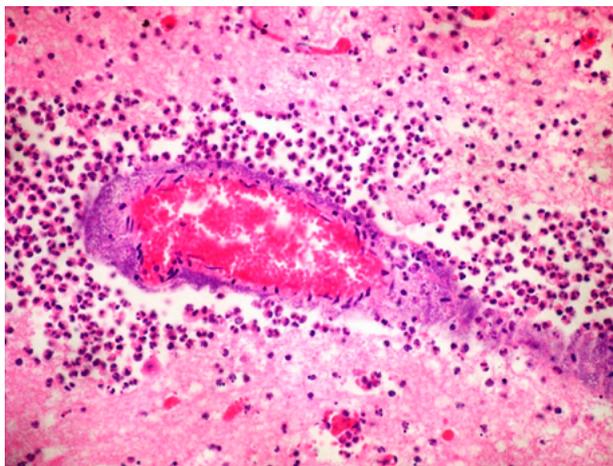
A la histopatología, las lesiones se caracterizaban por severa leptomeningitis, coroiditis, y periventriculitis fibrino-supurativa, con vasculitis leucocitoclástica, trombosis con numerosas colonias bacterianas cocoides Gram-negativas, y manguitos perivasculares de neutrófilos y macrófagos de 1-3 células de espesor.



**Figura 1:** Sistema Nervioso Central (caso N° 4). Ventriculitis. Contenido fibrino-purulento en ambos ventrículos laterales.



**Figura 2:** Corazón (Caso N° 4). Severa pericarditis fibrinosa.



**Figura 3:** Sistema Nervioso Central (Caso N° 3). Región periventricular. Vasculitis, neutrófilos perivasculares, trombosis y numerosas biofilms de colonias bacterianas en la pared vascular (flecha). (H&E, x400).

Además de las lesiones nerviosas, en los casos N° 1 y 2 había peritonitis fibrino-supurativa y los riñones tenían focos amarillentos de 1 mm en la corteza. A la histología, las lesiones renales se caracterizaban por pielonefritis neutrofílica e histiocítica, multifocal, ascendente desde la pelvis renal a la unión cortico-medular. En el caso N° 4 había también lesiones de pericarditis fibrino-supurativa (corazón en “pan y mantequilla”), similar a la retículo-pericarditis traumática, que se descartó por la ausencia de reticulitis y cuerpos extraños. Microscópicamente había miocarditis supurativa localizada en los músculos papilares ventriculares, severa, con focos de necrosis, multifocales-coales-

centes, bacterias intralesionales, y vasculitis leucitoclástica con trombos en los pequeños vasos. La coloración de PAS y GMS descartó la vasculitis micótica en todos los casos.

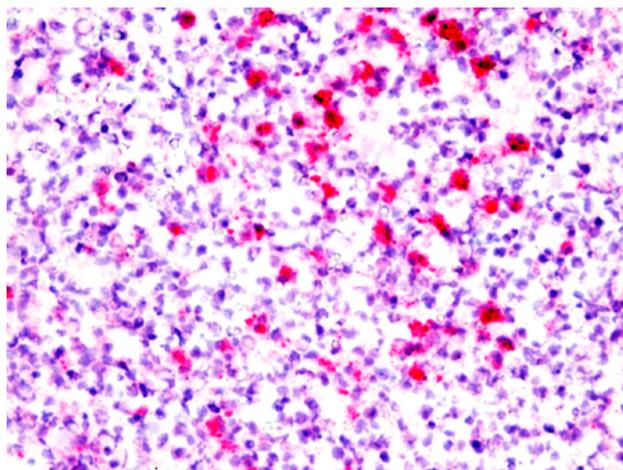
## Inmunohistoquímica

Los bloques de parafina remitidos (Casos N° 1 y 2) resultaron inmunoperoxidasa positivos para *H. somni*, con marcación de las colonias bacterianas dentro de las lesiones cerebrales, cardíacas y renales.

## Discusión

Todos los casos se presentaron en predios con intensificación de la producción (tambos, corral de engorde de terneras, recria de terneros enteros para exportación), con alta carga instantánea, hacinamiento y alimentación en base a pasturas mejoradas y/o ración, factores que pueden haber sido importantes en el desarrollo de la enfermedad. Según datos del laboratorio DILAVE Miguel C. Rubino-Regional Este, desde el año 2013 han aumentado los focos registrados de histophilosis, también relacionado con la intensificación de la producción y al mayor número de feedlots establecidos en la región Este.

El presente trabajo confirma la presencia de *H. somni* en bovinos en Uruguay en su forma nerviosa de Leptomeningitis/Ventriculitis/ Coroiditis. La enfermedad se presentó con afectación de varios órganos y/o sistemas, incluyendo SNC, corazón y riñón, pero con excepción del aparato respiratorio. Este hallazgo contrasta con datos de EEUU, Canadá y Argentina donde la forma respiratoria es de gran importancia (O'Toole y Sondgeroth, 2016). En estos países, los cuadros de histophilosis son de alta incidencia en feedlots y generalmente asociados a cepas respiratorias. En los casos N° 1 y 2 es altamente probable que el cuadro se haya iniciado por vía ascendente a través del aparato genitourinario,



**Figura 4:** Sistema Nervioso Central. (Caso N°2). Inmunohistoquímica. Marcación positiva para *H. somni* en macrófagos cerebrales (Foto Dr. Donal O'Toole).

como lo confirmó la presencia de *H. somni* en las lesiones de pielonefritis ascendente y la ausencia de lesiones pulmonares, lo que supone la participación de la cepa urogenital en vez de la respiratoria (Dr. Donal O'Toole, comunicación pers., 2018), aunque esto requiere de otros estudios. El caso N° 3 se trataba de una ternera de 7 días de vida que presentaba lesiones severas en muchos órganos, principalmente en SNC, corazón, riñón) por lo que la infección puede haber ocurrido a partir de las vías genitourinarias.

Las lesiones histológicas de vasculitis y trombosis, con colonias bacterianas, encontradas en todos los casos son altamente sugestivas de infección por *H. somni* (Cantile y Youssef, 2016). La coloración con PAS y GMS permitió ver las lesiones de vasculitis y descartar la presencia de hifas causantes de vasculitis. Otros agentes piógenos (*Trueperella pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, etc.) que pueden causar miocarditis supurativa o necrotizante fueron descartados por la distribución de las lesiones y porque no afectan los músculos papilares (O'Toole y Sondgeroth, 2016). También se descartó la miocarditis por *Clostridium chauvoei* (blackleg) que produce lesiones macroscópicas características e infiltrado inflamatorio sero-hemorrágico y en ocasiones con presencia de bacilos clostridiales (Dutra et al., 2015).

Para control de esta enfermedad existen vacunas polivalentes, como las que se utilizan para prevenir el síndrome respiratorio en bovinos, sin embargo, las mismas tienen eficacia limitada, debido a las características de este patógeno para evadir la inmunidad del huésped (Madampage et al., 2016). La terapia antimicrobiana puede ser de utilidad, aunque generalmente no cambia el curso de la enfermedad en los animales que presentan síntomas avanzados, sin embargo, puede ser importante para controlar el brote en el resto de los animales (Harris y Janzen, 1989).

En conclusión, *Histophilus somni* es un agente que está presente en la población bovina de nuestro país. La enfermedad se diagnosticó en su forma nerviosa de Leptomeningitis / Ventriculitis / Coroiditis pero seguramente ocurre en otras formas clínico-patológicas. En feedlots y predios ganaderos y lecheros de producción intensiva, la enfermedad debe incluirse en el diagnóstico diferencial en casos de mortalidad de animales con cuadro nervioso e infecciones sistémicas múltiples. La puesta a punto de técnicas de IHQ y PCR permitirían apoyar el diagnóstico patológico y ser útiles para determinar la importancia de esta infección en los rodeos del país.

## Agradecimientos

Al Doctor Donal O'Toole del Laboratorio Veterinario del Estado de Wyoming, (EEUU), por la realización de la Inmunohistoquímica.

---

## Bibliografía

---

- Angen, Ø., Ahrens, P., Kuhnert, P., Christensen, H. y Mutters R. (2003). Proposal of *Histophilus somni* gen. nov., sp. nov. for the three species incertae sedis 'Haemophilus somnus', "Haemophilus agni" and 'Histophilus ovis'. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 53, 1449-1456.
- Cantile, C. y Youssef, S. (2016). Nervous system. En *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*, (6ª ed.). Philadelphia: Saunders.
- Corbeil, L.B. (2007). *Histophilus somni* host-parasite relationships. *Animal Health Research Reviews*, 8, 151-160.
- De Lahunta, A. y Divers, T.J. (2008). Thrombotic meningoencephalitis. En *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle* (2ª ed.). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Descarga, C.O., Piscitelli, H.G., Zielinski, G.C. y Cipolla, A.L. (2002). Thromboembolic meningoencephalitis due to *Haemophilus somnus* in feedlot cattle in Argentina. *Veterinary Record*, 150, 817.
- Dutra, F., Quinteros, C., Briano, C. y Romero A. (2015). Mancha cardíaca en terneros. *Archivo Veterinario del Este* 18. Recuperado de [https://www.smvu.com.uy/moduloBiblioteca/13\\_e751e508/archivosAdjuntos/n-2.pdf](https://www.smvu.com.uy/moduloBiblioteca/13_e751e508/archivosAdjuntos/n-2.pdf)
- Gagea, M.I., Bateman, K.G., van Dreumel, T., McEwen, B.J., Carman, S., Archambault M., Caswell J.L. (2006). Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18, 18–28.
- Gogolewski, R.P., Leathers, C.W., Liggitt, H.D. y Corbeil, L.B. (1987). Experimental *Haemophilus somnus* pneumonia in calves and immunoperoxidase localization of bacteria. *Veterinary Pathology*, 24, 250–256.
- Harris, F.W. y Janzen, E.D. (1989). The *Haemophilus somnus* disease complex (Hemophilosis): A review. *Canadian Veterinary Journal*, 30, 816-822.
- Headley, A.S., Oliveira, V.H., Figueira, G.F., Bronkhorst, D.E., Alfieri, A.F., Okano W. y Alfieri, A.A. (2013). *Histophilus somni*-induced infections in cattle from southern Brazil. *Tropical Animal Health and Production*, 45, 1579-1588.
- Howard, M.D., Boone, J.H., Buechner-Maxwell, V., Schurig, G.G. y Inzana, T.J. (2004). Inhibition of bovine macrophage and polymorphonuclear leukocyte superoxide anion production by *Haemophilus somnus*. *Microbial Pathogenesis*, 37, 263-271.
- Inzana, T.J. (2016). The many facets of lipooligosaccharide as a virulence factor for *Histophilus somni*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 396, 131-148.
- Madampage, C.A., Wilson, D., Townsend, H., Crockford, G., Rawlyk, N., Dent, D. y Potter, A. (2016). Cattle Immunized with a Recombinant Subunit Vaccine Formulation Exhibits a Trend towards Protection against *Histophilus somni* Bacterial Challenge. *PLoS one*, 11(8), e0159070.
- Margineda, C.A., O'Toole, D., Prieto, M., Uzal, F.A. y Zielinski, G.C. (2019). *Histophilus somni* myocarditis and leptomeningitis in feedlot cattle: case report and occurrence in South America. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 31, 893-898.
- O'Toole, D., Allen, T., Hunter, R. y Corbeil, L.B. (2009). Diagnostic exercise: Myocarditis due to *Histophilus somni* in feedlot and backgrounded cattle. *Veterinary Pathology* 46, 1015-1017.
- O'Toole, D. y Sondgeroth, K.S. (2016). Histophilosis as a natural disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 396, 15-48.
- Petruzzi, B. y Inzana, T.J. (2016). Exopolysaccharide production and biofilm formation by *Histophilus somni*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 396, 149-160
- Romero, A., Quinteros, C., Marinho, P., O'Toole, D. y Dutra F. (2013). Meningoencefalitis trombótica (TME) por *Histophilus somni* en ovinos en Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)*, 49, 38-47.
- Sandal, I. y Inzana, T.J. (2010). A genomic window into the virulence of *Histophilus somni*. *Trends in Microbiology*, 18, 90-99.
- Saunders, J.R., Thiessen, W.A. y Janzen, E.D. (1980). *Haemophilus somnus* infections I. A ten year (1969-1978) retrospective study of losses in cattle herds in Western Canada. *Canadian Veterinary Journal*, 21, 119-123.
- Welsh, R.D., Dye, L.B., Payton, M.E. y Confer, A.W. (2004). Isolation and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens from bovine pneumonia: 1994–2002. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16, 426–431.
- Zekarias, B., O'Toole, D., Lehmann, J. y Corbeil, L.B. (2011). *Histophilus somni* IbpA Fic cytotoxin is conserved in disease strains and most carrier strains from cattle, sheep and bison. *Veterinary Microbiology*, 149, 177-185.

---

## Nota de contribución:

---

Los autores participaron en igual medida en los procesos de diseño, recolección de datos, análisis, redacción y revisión.

El editor Cecilia Cajarville aprobó este artículo.

