



## CHƯƠNG 3

# Bệnh Sởi chó

Để biết thêm thông tin, truy cập địa chỉ <http://www.greeneinfectiousdiseases.com>: về tài liệu tham khảo, hình ảnh, bảng biểu và các phụ lục

## TÁC NHÂN GÂY BỆNH (ETIOLOGY)

Virus bệnh sởi chó (canine distemper virus – CDV) là một thành viên của giống (genus) *Morbillivirus* thuộc họ (family) *Paramyxoviridae* và có liên quan gần với các virus khác (xem Bảng Trang mạng 3-1). CDV có đường kính tương đối lớn, biến thiên (150 đến 250 nm) với RNA kết sợi đơn chiều âm (single negative-stranded RNA) được bao bọc trong vỏ bao nucleocapsid có đối xứng xoắn ốc (helical symmetry). Vỏ bao này được bọc ngoài bằng một lớp lipoprotein lấy từ màng tế bào kết hợp với glycoproteins H của virus (là dạng protein bám dính) và protein F (là dạng protein tan chảy) (Hình 3-1 và Bảng Trang mạng 3-2). Các virus như CDV mã hóa cho các proteins có khả năng tích hợp vào màng tế bào, làm cho các tế bào bị nhiễm trở nên dễ tổn thương bởi quá trình dung giải tế bào qua trung gian miễn dịch. CDV thúc đẩy tan chảy tế bào (cellular fusion, là quá trình hình thành hợp bào – syncytial formation). Quá trình thúc đẩy hợp bào bao gồm một tương tác phức tạp giữa các protein của virus với các protein của tế bào ký chủ<sup>316</sup> và xảy ra ở những dòng CDV ít có khả năng gây ra chết tế bào theo lập trình (cellular apoptosis).<sup>211</sup>

CDV và các tương tác tế bào đã được xem xét để giải thích các hậu quả khác nhau do nhiễm CDV. Phân tử mang tín hiệu kích hoạt tế bào lâm ba (signaling lymphocyte activation molecule – SLAM hay CD 150) là một glycoprotein của màng ngoài và là thụ thể cho các morbilliviruses, phân tử này bọc lộ trên bề mặt của các tế bào của hệ thống miễn dịch bao gồm các tế bào tuyến giáp chưa thành thục (immature thymocytes), các tế bào lâm ba (lymphocytes) và các bạch cầu đơn nhân (monocytes) đã được kích hoạt, và các tế bào trình bày kháng nguyên đã chín muồi (mature dendritic cells). CDV có độc lực kết nối chọn lọc đến SLAM trên các tế bào miễn dịch này qua các protein H và F, giúp cho chúng phát tán nhanh chóng trong các mô lâm ba (lymphoid tissues).<sup>312</sup> Ức chế miễn dịch xảy ra không chỉ do dung giải tế bào bởi virus, mà còn do CDV có độc lực ức chế các tế bào lâm ba đáp ứng đối với chất tiết của bạch cầu (interferon – IFN) và chất tiết của tế bào (cytokine), qua thể hiện của gen P sinh ra các protein độc lực V và C.<sup>312</sup> Trong não, CDV kết nối với thụ thể cho đến nay vẫn chưa biết rõ<sup>305</sup> gây ra bệnh nhiễm dai dẳng không dung giải tế bào.<sup>229,230</sup> Trong

đáp ứng với nhiễm CDV cấp tính, xảy ra điều chỉnh tăng của SLAM trong các tế bào miễn dịch của chó xâm nhập đến hệ thần kinh trung ương, mà có thể làm khuyếch đại thêm quá trình nhân sao của virus trong não.<sup>315</sup> Ngược lại với CDV có độc lực, các dòng CDV của vaccin đã làm thích nghi với tế bào Vero (Vero-cell adapted CDV vaccine strains) thì có khả năng gây bệnh thấp hơn và kết nối đến các thụ thể giống như ở tế bào gan (heparin-like cell receptors) thấy trong các tế bào không tạo miễn dịch, như tế bào nuôi cấy từ mô biểu bì.<sup>98</sup> Do các tế bào này không có thụ thể thích hợp, CDV có độc lực không phát triển tốt trong lớp tế bào nuôi, như tế bào Vero, làm khó khăn cho việc phân lập trong phòng xét nghiệm.<sup>163,165</sup> Hơn nữa, các dòng CDV có độc lực có thể gây bệnh nhiễm mãn tính dai dẳng ở nội bào của hệ thần kinh trung ương, bằng cách giảm tan chảy hợp bào và giảm dung giải tế bào.<sup>229,230</sup> Xem nội dung về viêm não bán cấp tính đến mãn tính trong phần Sinh bệnh học. Ngược lại, các dòng Onderstepoort dùng chế tạo vaccin, thì dễ dàng cấy truyền ở ngoại môi trường, vì có cấu trúc protein F khác biệt và gây tan chảy hợp bào mạnh mẽ, dẫn đến dung giải tế bào. Sự gia tăng nhân sao và phóng thích ra virus từ các tế bào dẫn đến đáp ứng kháng thể và tiêu diệt virus vaccin của ký chủ, bệnh nhiễm là tự khỏi hay bị nhiễm dạng nhược độc (attenuated infection) đối với nhiễm virus vaccin. Ngược lại, việc giảm thể hiện gen F và phóng thích ra khỏi tế bào của các dòng CDV có độc lực dẫn đến virus tồn tại dai dẳng và xâm nhập đến tế bào thần kinh, với mức độ chậm thể hiện các dấu hiệu thần kinh.<sup>229</sup> Các tái tổ hợp biến đổi của gen di truyền để gia tăng thể hiện của gen F dẫn đến nhược độc ở các CDV có độc lực với chồn và có thể áp dụng trong tương lai để phát triển các dòng virus vaccin.<sup>15</sup>

Dù có khác biệt nhỏ trong gen di truyền, nhưng các dòng phân lập (isolate) của CDV là tương đồng về huyết thanh học (serologically homogeneous). Tuy nhiên, các dòng khác nhau thì khác nhau về khả năng gây bệnh, ảnh hưởng đến mức độ nặng nề và thời gian hay dạng bệnh lâm sàng. Một số dòng phân lập, như Snyder Hill, A75/17, và R252, có độc lực cao và có hướng tế bào thần kinh (neurotropic). Dòng Snyder Hill gây viêm chất xám (polioencephalomyelitis) của não và tủy sống, trong khi dòng R252 gây tổn hại vỏ bao thần kinh (demyelination). Các dòng khác có khả năng khác nhau gây bệnh tích ở hệ thần kinh trung ương. Ngoài protein F đã nêu trên, các đặc tính của các protein được mã hóa bởi các gen N và M cũng ảnh hưởng đến khả năng tồn tại của virus<sup>282</sup> và khả năng gây bệnh ở hệ thần kinh trung ương.

CDV có nhạy cảm với tia cực tím, nhưng lớp protein bao ngoài hay các chất chống oxy hoá trong môi trường sống của chúng giúp bảo vệ khỏi bị bất hoạt. CDV rất miễn cảm đối với nhiệt và khô hạn, bị tiêu diệt bởi các nhiệt độ từ 50° C đến 60° C trong 30 phút. Trong các mẫu mô hay dịch tiết, virus sống sót ít nhất 1 giờ ở 37° C và 3 giờ ở 20° C (nhiệt độ phòng). Trong các khí hậu ẩm nóng, CDV không tồn tại lâu dài ở các chuồng nuôi sau khi chó bị nhiễm đã được chuyển đi. Các thời gian sống sót và bảo quản lâu hơn ở các nhiệt độ lạnh hơn. Ở gần nhiệt độ đông đá (0° C đến 4° C), virus sống được trong môi trường đến hàng tuần. Ở dưới nhiệt độ đông đá, virus bền bỉ, sống sót ở -65° C trong ít nhất 7 năm. Đông khô (lyophilization) làm giảm độ bền bỉ của virus và là phương pháp tốt cho dự trữ virus để chế tạo vaccin thương mại và sử dụng trong phòng thí nghiệm. CDV vẫn còn sống được ở độ pH từ 4,5 đến 9,0. Là virus có vỏ bao, chúng có miễn cảm với ether và chloroform, dung dịch formalin (thấp hơn 0,5%), phenol (0,75%), và các chất sát trùng nhóm quaternary ammonium (0,3%). Các thủ tục khử trùng thông thường có hiệu quả tiêu diệt CDV trong chuồng nuôi hay trong phòng khám (xem Chương 93).

Bệnh và phổ ký chủ của CDV bao gồm một số loài ăn thịt sống trên cạn (terrestrial carnivores, xem Bảng Trang mạng 3-1 và Bảng 3-1) và các loài khác có thể bị nhiễm trong thực nghiệm với các mức độ miễn cảm khác nhau.<sup>20</sup> Các dấu hiệu thần kinh đã gây được ở

chuột bạch (mice) và chuột lang (hamster) bằng cấy vào sọ não. Thỏ và chuột thí nghiệm (rat) có đề kháng với cấy gây bệnh theo đường nhu mô. Bệnh không rõ rệt, tự khỏi, xảy ra ở mèo nhà, ở các loài linh trưởng không phải người (nonhuman primates), và người, khi cấy nhu mô gây bệnh bằng CDV có độc lực, giống như ở chó được cấp vaccin virus đã làm biến đổi gen (modified live virus – MLV). Các loài linh trưởng không phải người của Cựu Thế Giới (nonhuman old-world primates, là *Macaca fuscata* và *Macaca mulatta*) đã bị nhiễm trong tự nhiên.<sup>285,328</sup> Trong những năm qua, phổ ký chủ của bệnh thể hiện lan rộng thành truyền lây giữa các loài và đã xảy ra tái tổ hợp của virus, dẫn đến bệnh dịch địa phương (epizootics) với tỷ lệ tử vong cao.<sup>68,127,129,292</sup> Các biến đổi về phân tử trong gen của hemagglutinin có thể chịu trách nhiệm cho sự phát tán của CDV đến các ký chủ không phải chó trong điều kiện tự nhiên.<sup>187,330</sup>

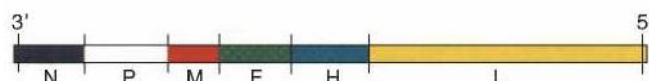
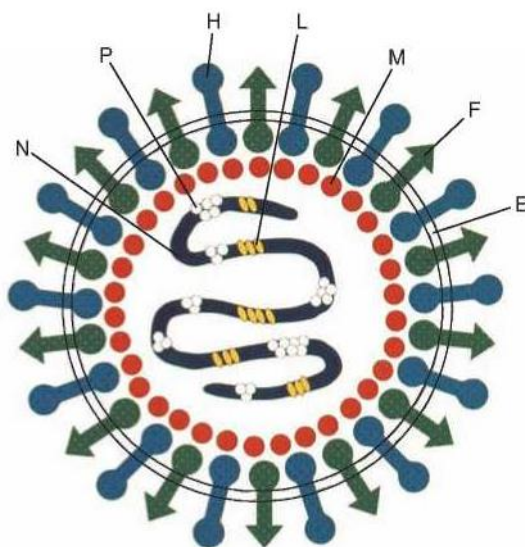
Mặc dù có phổ ký chủ rộng, chó là ký chủ tàng trữ chính cho CDV, và có khả năng làm nguồn tàng trữ mầm bệnh trong tự nhiên.<sup>62,129</sup> Một số loài hoang dã, như gấu trúc Mỹ (raccoons: *Procyon lotor*) và chồn marten (*Martes* spp.) có thể đóng vai trò là nguồn tàng trữ cho các quần thể chó có miễn cảm.<sup>146,205</sup> Bệnh ở thần kinh trung ương của họ Mèo hoang dã giống lớn ngoại lai được cho là bị nhiễm CDV\* (xem phần Bệnh nhiễm Paramyxovirus ở họ Mèo, Chương 16). Heo (*Suis domestica*) bị nhiễm cận lâm sàng (subclinically infected), và heo rừng peccary (*Tayassu tajacu*) bị nhiễm tự nhiên đã phát triển viêm não (encephalitis).<sup>21</sup> Viêm não đã được ghi nhận trong một con khi bị nhiễm tự nhiên.<sup>328</sup> Bệnh nhiễm cận lâm sàng đã ghi nhận được ở voi Châu Á (Asian elephant: *Elephas maximus*).<sup>217</sup> Phocine distemper virus, một loài thuộc giống *Morbillivirus* (gây bệnh ở hải cẩu) có liên quan gần gũi nhất với CDV, và một số dòng hoang dã của CDV đã gây ra tỷ lệ mắc bệnh cao trong chó biển (seal) vùng Baikal (*Phoca sibirica*) và vùng Caspian (*Phoca caspica*) seals (xem Bảng Trang mạng 3-1 và Bảng 3-3).<sup>93,151,160</sup> Virus có thể lây lan đến chó biển từ chó hay các loài ăn thịt trên cạn khác có miễn cảm. Phân tích gen di truyền của các dòng gây các ổ dịch cho thấy CDV không trở nên có độc lực và lan tràn đến các loài ký chủ mới trong một vùng, nhưng cùng dòng này có lưu hành trong các thú vật có miễn cảm thuộc vài loài ký chủ trong một vùng địa lý nhất định.<sup>42,52,129</sup> Các loài khác của morbilliviruses có liên quan gần gũi có thể gây bệnh ở các loài thú vật sống trong nước (cá heo dolphins và cá heo porpoises), và chúng có liên quan gần hơn với các morbilliviruses của thú nhai lại.

\*Các tham khảo 21, 197, 203, 235, 246, 276, 320.

## DỊCH TỄ HỌC (EPIDEMIOLOGY)

Thải tiết virus xảy ra khoảng 7 ngày sau khi cấy gây nhiễm thực nghiệm (postinoculation [PI]). CDV có nhiều nhất trong các xuất dịch hô hấp, thường phát tán theo khí dung hay theo nhiễm chất tiết; tuy nhiên, virus có thể phân lập được từ hầu hết các mô và các chất tiết của cơ thể, bao gồm nước tiểu. Truyền nhiễm qua nhau thai có thể xảy ra ở chó mẹ bị nhiễm virus huyết. Virus có thể thải tiết trong thời gian 60 đến 90 ngày sau khi bị nhiễm, mặc dù thường thải tiết trong thời gian ngắn hơn. Tiếp xúc giữa các con thú mới bị nhiễm (cận lâm sàng hay đã phát bệnh) tạo duy trì virus trong quần thể, và nguồn cung cấp đều đặn chó con giúp cung cấp quần thể có miễn cảm cho bệnh nhiễm. Mặc dù miễn dịch đối với virus bệnh sài sót chó là kéo dài hay suốt đời, nhưng độ dài miễn dịch này là không chắc chắn sau khi chủng ngừa vaccin. Chó không được chủng ngừa định kỳ có thể bị mất bảo hộ và trở nên bị nhiễm sau gặp tình trạng căng thẳng (stress), ức chế miễn dịch (immunosuppression), hay tiếp xúc đường miệng với các cá thể đã bị bệnh. Dựa vào các kết quả trong giám sát huyết thanh học, tỷ lệ nhiễm được cho là cao hơn so với tỷ lệ bệnh,<sup>66</sup> phản ánh một số thể hiện về mức độ miễn dịch tự nhiên và do vaccin trong quần thể chó. Nhiều chó có miễn cảm có thể trở nên bị

nhiễm cận lâm sàng, nhưng có khả năng quét sạch virus trong cơ thể mà không thể hiện các dấu hiệu bệnh. Mặc dù hầu hết các chó khỏi bệnh đã quét sạch hoàn toàn virus, nhưng một số chó vẫn còn chứa chấp virus trong hệ thần kinh trung ương.



HÌNH. 3-1 Cấu trúc của virus bệnh sài sốt chó (canine distemper virus). (E, Vỏ bao ngoài bằng lipoprotein; F, fusion protein; H, hemagglutinin [neuraminidase]; L, dạng protein lớn; M, dạng protein sinh chất – matrix protein; N, nucleocapsid; P, polymerase protein.) (Art by Craig Greene © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.)

BẢNG 3-1

**Các loài ăn thịt trên cạn có mẫn cảm với Bệnh sài sốt chó<sup>a,b</sup>**

Bộ (Order)	Mô tả (Description)
Ailuridae	Gấu trúc nhỏ (Lesser panda)
Canidae	Sói đồng cỏ (coyote), chó hoang dingo, lửng chó (raccoon dog), chó sói (wolf), cáo (fox)
Mustelidae	Chuồn sương (ferret), chồn marten, chồn mink, rái cá (otter), chồn wolverine, lửng badger
Mephitidae	Chồn hôi (skunk)
Procyonidae	Chồn coati, gấu kinkajou, gấu raccoon
Ursidae	Gấu (bear), gấu trúc lớn (giant panda)
Viverridae	Cầy hương sống trên cây (binturong), cầy fossa, cầy linsang, cầy civet
Herpestidae	Cầy mangut (mongoose), chồn đất meerkat
Felidae (loài to lớn)	Báo (cheetah), sư tử (lion), báo đốm (jaguar), mèo rừng (margay), mèo rừng ocelot

<sup>a</sup> Bệnh nhiễm cận lâm sàng xảy ra ở các loài không ăn thịt như voi Châu Á và heo rừng họ Tayassuidae (peccaries). Thông tin từ tham khảo 20 và 217.

<sup>b</sup> Cũng xem Bảng 100-10 để biết hướng dẫn về chủng ngừa vaccin cho các loài thú này.

Tỷ lệ lưu hành tự nhiên của bệnh sài sốt chó trong quần thể chó trên thế giới cao nhất ở

chó từ 3 đến 6 tháng tuổi, liên quan đến không còn kháng thể mẹ truyền (maternal derived antibodies – MDAs) ở chó con sau khi cai sữa. Ngược lại, trong các quần thể chó có miễn dịch riêng biệt, bệnh là nặng nề và lan rộng, ảnh hưởng đến tất cả các lứa tuổi. Có nghi ngờ về gia tăng khả năng miễn dịch giữa các giống, nhưng chưa được chứng minh. Các giống chó mũi ngắn (brachicephalic dogs) được báo cáo là có lưu hành, tỷ lệ tử vong hậu quả bệnh thấp hơn so với chó mũi dài (dolichocephalic dogs). Bệnh nhiễm cũng lúc, như nhiễm CDV và canine adenovirus (CAV)-2, có thể gây viêm phổi tử vong ở chó con.<sup>245</sup>

## SINH BỆNH HỌC (PATHOGENESIS)

### Bệnh nhiễm toàn thân (Systemic Infection)

Trong quá trình phơi nhiễm tự nhiên, CDV phát tán bằng các giọt khí dung và tiếp xúc biểu bì của đường hô hấp trên (Hình Trang mạng 3-1, Hình 3-2 A, B). Trong vòng 24 giờ sau khi bị nhiễm, virus nhân sao trong các đại thực bào và lây lan trong những tế bào này qua đường bạch huyết cục bộ, đến hạch hạnh nhân (tonsil) và các hạch lâm ba phế quản (bronchial lymph nodes). Các nghiên cứu ban đầu ở chó<sup>16</sup> đã được lặp lại ở chồn (ferrets), trong đó CDV có độc lực lợi dụng các ưu điểm của bề mặt màng nhày để xâm nhập vào ký chủ, và phát tán nhanh chóng đến các tế bào lâm ba bằng cách nhận biết các thụ thể SLAM trên các tế bào lâm ba này.<sup>312</sup> Lúc 2 đến 4 ngày sau khi bị nhiễm, số lượng virus gia tăng trong hạch hạnh nhân và các hạch lâm ba sau hầu họng (retropharyngeal lymph nodes) và các hạch lâm ba phế quản (bronchial lymph nodes), nhưng thấy có số lượng ít các bạch cầu đơn nhân bị nhiễm CDV trong các cơ quan lâm ba khác.<sup>16</sup> Từ ngày 4 đến ngày 6 sau khi bị nhiễm, nhân sao của virus xảy ra trong các nang lâm ba (lymphoid follicles) trong lách (spleen), trong mô lâm ba liên quan đến ruột của lớp mô đệm (lamina propria) của dạ dày và ruột non, các hạch lâm ba màng treo ruột (mesenteric lymph nodes), và trong các tế bào Kuffer của gan. Tăng sinh lan tràn của virus trong các mô lâm ba tương ứng với gia tăng ban đầu của thân nhiệt và giảm bạch cầu máu (leukopenia) từ ngày 3 đến ngày 6 sau khi bị nhiễm. Tình trạng giảm bạch cầu máu này chủ yếu là giảm tế bào lâm ba trong máu (lymphopenia) do virus gây tổn hại đến các tế bào lâm ba, ảnh hưởng đến cả tế bào lâm ba T và lâm ba B.

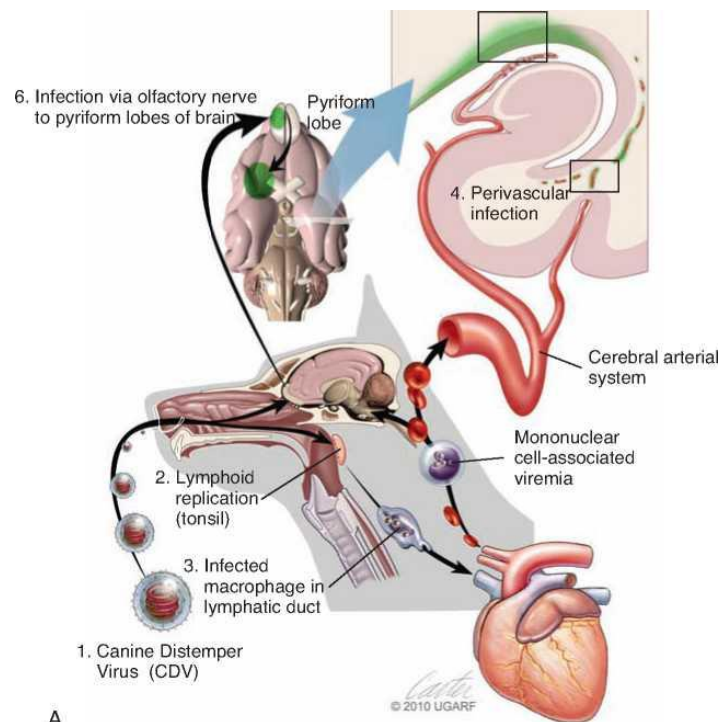
Tình trạng lan tràn của CDV đến các mô biểu bì và thần kinh trung ương vào ngày 8 đến 9 sau khi bị nhiễm có thể qua đường máu, qua trung gian tế bào bị nhiễm và ở giai đoạn nhiễm virus máu, tùy thuộc vào các tình trạng của miễn dịch qua trung gian tế bào hay qua trung gian thể dịch (xem Hình 3-2 A). Thái tiết của virus từ tất cả các chất tiết của cơ thể bắt đầu lúc virus lan tràn đến biểu bì, kể cả ở chó bị nhiễm cận lâm sàng. Đến ngày 14 sau khi bị nhiễm, các con thú có đủ hiệu giá kháng thể kháng CDV và cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào (cell-mediated cytotoxicity) quét sạch virus ra khỏi hầu hết các mô, chó không còn thể hiện các dấu hiệu bệnh. Kháng thể IgG đặc hiệu với CDV có hiệu quả trong trung hòa CDV ở ngoài tế bào và ức chế lan tràn của virus giữa các tế bào.

Chó có các mức độ trung bình của đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, với chậm sản sinh các hiệu giá kháng thể từ ngày 9 đến ngày 14 sau khi bị nhiễm, có virus lan tràn đến các mô biểu bì. Các dấu hiệu lâm sàng phát ra có thể giảm dần theo gia tăng của hiệu giá kháng thể, và virus bị quét sạch khỏi hầu hết các mô trong cơ thể. Tuy nhiên, virus có thể tồn tại dai dẳng một thời gian trong các mô dưới giác mạc (uveal tissues) và sợi thần kinh (neurons) và trong lớp da bao (integument), như ở bàn chân (footpads).<sup>118419422</sup>

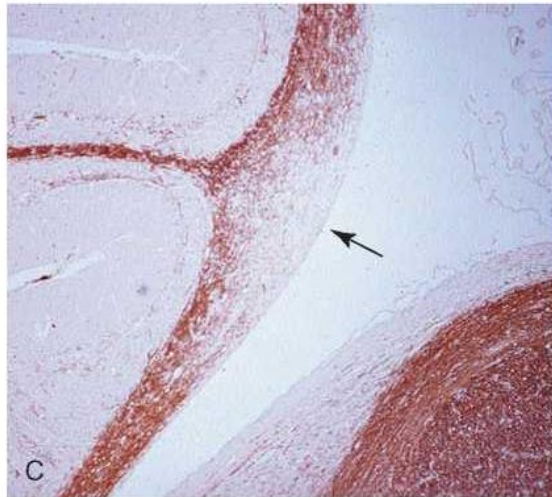
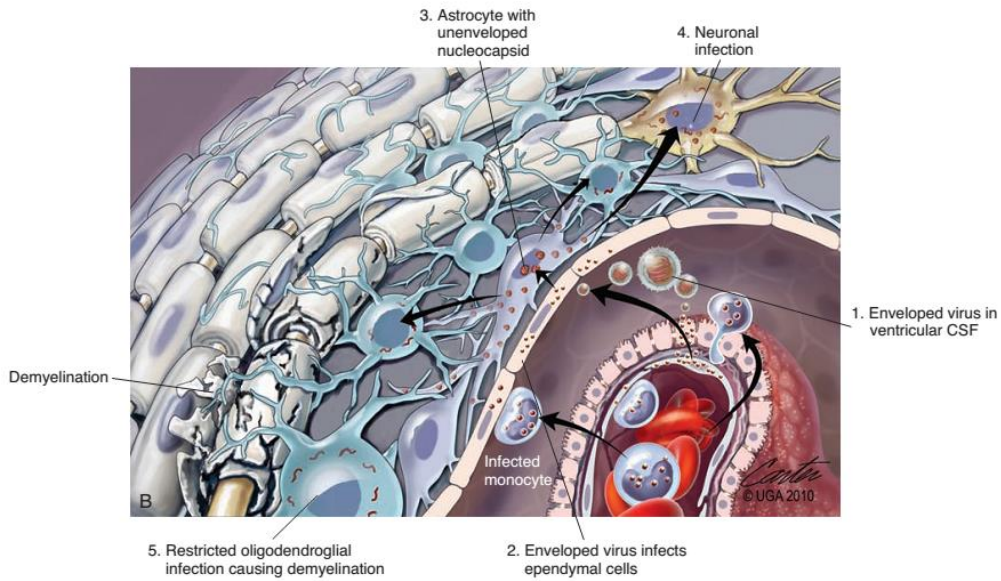
Sinh bệnh học của quá trình nhân sao và tồn tại dai dẳng của CDV trong bàn chân chó đã được nghiên cứu nhiều. Các bệnh tích vi thể gồm tăng sinh hóa sừng (hyperkeratosis) và giả

hóa sừng (parakeratosis) với hình thành mạch máu, mụn và thể vùi.<sup>221</sup> Virus xâm nhập vào biểu bì bàn chân trong giai đoạn nhiễm virus máu có thể gây tăng sinh của lớp tế bào nền sinh sừng (basal keratinocytes), dẫn đến thấy được tăng sinh hóa sừng; tuy nhiên, không còn thấy virus lẫn nucleic acid của virus tồn tại.<sup>88,120,122</sup> Tình trạng trú đóng ở biểu bì của virus có liên quan đến một số dòng CDV thuộc chủng hoang dã (wild-type CDV strains) mà gây bệnh nhiễm không độc tế bào (noncytotoxic infection) trong các tế bào sinh sừng của bàn chân, trong nghiên cứu ở ngoại môi trường và trong chó gây nhiễm thực nghiệm.<sup>88,120,122</sup> Chất tiết tế bào (cytokine) tăng lên trong các tế bào biểu bì bàn chân bị nhiễm virus.<sup>118,119</sup> Các biến đổi về kết chuỗi protein của gen H có liên quan đến quá trình thích ứng này của virus.<sup>243</sup>

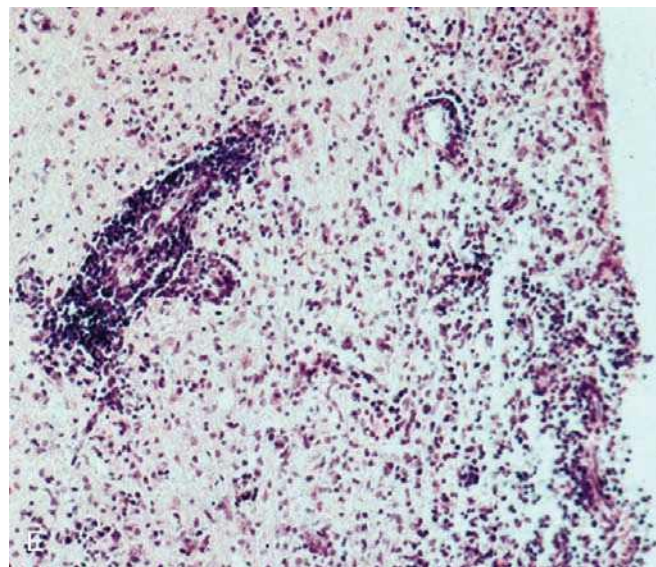
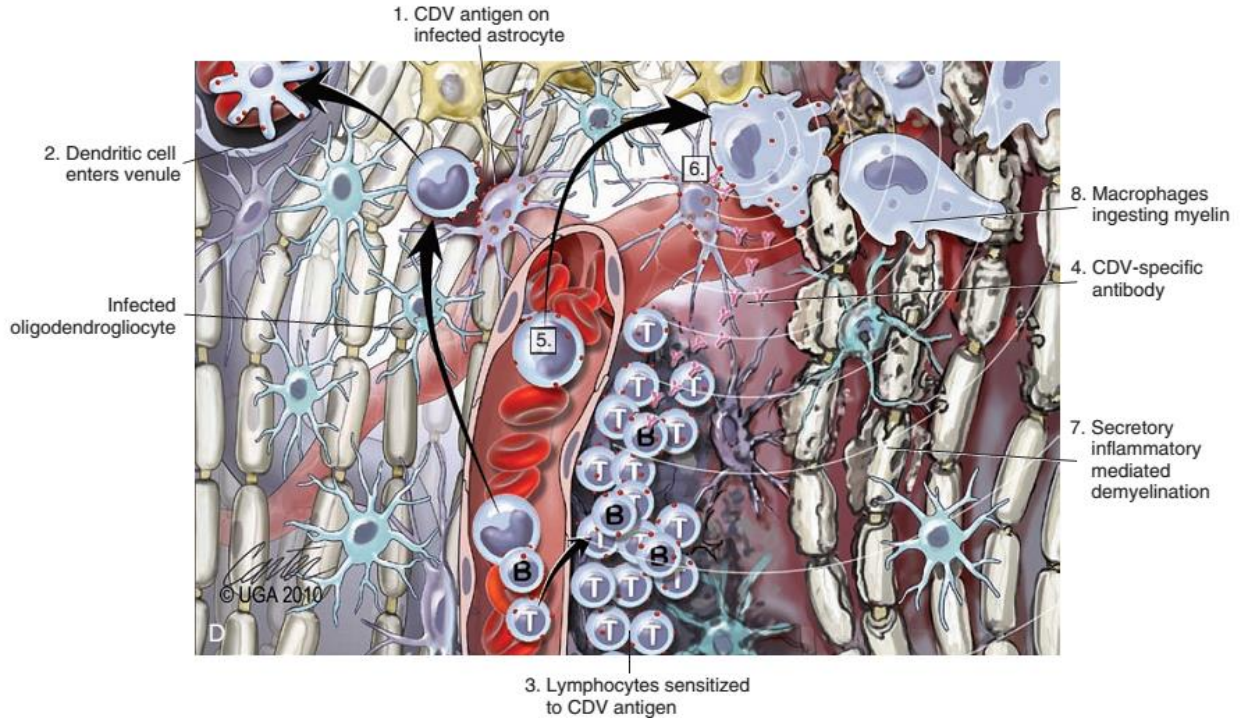
Chó khỏi bệnh nhiễm CDV có miễn dịch kéo dài và ngưng thải tiết virus. Bảo hộ này có thể bị mất đi nếu chó bị phơi nhiễm với virus độc lực cao hơn hay số lượng lớn virus, hoặc chó bị trở nên mất miễn dịch (immunocompromised) hoặc bị căng thẳng.



HÌNH. 3-2 A, Thứ tự sinh bệnh học của bệnh nhiễm CDV. 1. CDV xâm nhập vào đường hô hấp qua khí dung và trú đóng trong các mô lympho như hạch hạnh nhân (tonsil). 2. Nhân sao ban đầu diễn ra trong hạch hạnh nhân, các hạch lympho sau hầu họng (retropharyngeal nodes), các hạch lympho phế quản (bronchial lymph nodes), và trong các mô lympho đường dạ dày ruột (gastrointestinal – GI). 3. Từ các vị trí nhân sao ban đầu, các đại thực bào chứa CDV đi vào mạch bạch huyết lên đến đầu, ở đây đại thực bào đi vào máu và trở thành bạch cầu đơn nhân liên quan đến nhiễm virus huyết (mononuclear cell-associated viremia). 4. Virus đi vào hệ thần kinh trung ương qua mạch máu não. Ở đây virus tích tụ tại vùng xung quanh mao mạch. 5. Cách khác, virus đi vào mạch máu của màng não (choroid plexus) và cuối cùng vào đến dịch não tủy và hệ thống não thất. 6. Do một hiện tượng bất thường ở chó, CDV có thể di chuyển từ đường mũi, qua phiến xương tấm lỗ (cribriform plate) và lần theo thần kinh khứu giác (olfactory nerve) đến mấu khứu giác (olfactory bulb) và thần kinh trung ương. Ở đây virus trú đóng, chủ yếu trong các thùy hình quả lê (pyramidal lobes) ở vùng đám rối màng trạch của vỏ não. (Các hình A, B, và D của Kip Carter © 2010 University of Georgia Research Foundation Inc.) *Còn tiếp.*



HÌNH. 3-2. (Tiếp theo). B. Phá hủy vỏ bao thần kinh cấp tính không gây viêm (acute noninflammatory demyelination). Bệnh tích này thấy điển hình ở chó kém miễn dịch kháng CDV. Lượng lớn virus thấy trong tế bào di hành. 1. Virus đi vào hệ thần kinh trung ương nhờ các bạch cầu đơn nhân trong đám rối màng trạch, ở đây virus xâm nhập và nhân sao trong các tế bào biểu bì đám rối màng trạch. Sau khi dung giải tế bào, virus tự do đi vào dịch não tủy, ở đây chúng có thể tràn và nhiễm đến các tế bào màng xoang não (ependymal cells). 2. Cách khác, các bạch cầu đơn nhân bị nhiễm đi vào hệ thần kinh trung ương qua thành mạch máu bị tổn thương và vùi vào bề mặt tế bào màng xoang não. Một khi vào đến các tế bào màng xoang não, virus đi vào các tế bào hình sao (astrocyte) bằng quá trình tiếp xúc trực tiếp với tua tế bào hình sao. 3. Virus nhân sao trong các tế bào hình sao tạo nên số lượng lớn các hạt virus trần trụi (nucleocapsids: các hạt chứa nucleic acid của virus) trong bào tương. Các hạt nucleocapsid của CDV lọt ra ngoài tế bào hình sao và lây lan đến các tế bào hình sao kế cận, đến các tế bào tua nối sợi thần kinh (oligodendroglial cells), và đến các sợi thần kinh (neurons). 4. và 5. Trong các tế bào tua nối sợi thần kinh và trong một số sợi thần kinh, quá trình nhiễm có giới hạn (giải mã – transcription mà không có biên dịch – translation) xảy ra trong các tế bào tua nối sợi thần kinh dẫn đến hủy hoại ban đầu ở vỏ bao sợi thần kinh (primary demyelination). C, Hình chụp của dạng bệnh tích được mô tả trong Hình B thể hiện vùng bị hủy hoại vỏ bao sợi thần kinh cấp tính không viêm (mũi tên). (Nhuộm màu miễn dịch cho protein của vỏ bao sợi thần kinh – myelin-basic protein immunostain. x20). Còn tiếp.



HÌNH. 3-2, (Tiếp theo). D. Sung dày quanh thành mạch máu (perivascular cuffing) với hủy hoại lớp bao ngoài sợi thần kinh. Sau khi bị nhiễm virus, một số ít các hạt virus trần trụi vẫn còn trong các tế bào hình sao với đáp ứng viêm tối thiểu của tế bào. Virus cũng có thể thấy trong các tế bào tua nổi sợi thần kinh và một số sợi thần kinh, là nhưng hạt virus RNA chưa được biên dịch. 1. Các kháng nguyên của CDV được thể hiện trên bề mặt của các tế bào hình sao. Phân tử mang dấu hiệu kích hoạt tế bào lâm ba (signaling lymphocyte activation molecule – SLAM) trên bề mặt của các tế bào miễn dịch tương tác với kháng nguyên này của virus. 2. Các đại thực bào đã được kích hoạt bởi tương tác với virus chuyển đến các tế bào trình bày kháng nguyên (dendritic cells) và di hành từ hệ thần kinh vào các mao mạch đi đến hệ thống tuần hoàn, đến các hạch lâm ba. Ở đây các đại thực bào trình bày kháng nguyên cho các tế bào lâm ba T và tạo nên phản ứng đặc hiệu với CDV ở các tế bào miễn dịch khác. 3. Các tế bào lâm ba, đã được tạo nhạy với các kháng nguyên của CDV, đi vào hệ thần kinh trung ương qua các mạch máu do một quá trình huy động miễn dịch. Sung dày quanh thành mạch máu xảy ra với xuất hiện của các tế bào lâm ba B hướng đến kháng nguyên (antigen-directed B cells) cùng với các tế bào lâm ba T CD8+ và tế bào lâm ba T CD4+. 4. Các tế bào lâm ba B tổng hợp và tiết ra kháng thể đặc hiệu với CDV. 5. Tương tự, các bạch cầu đơn nhân đã được tạo nhạy đi vào vùng quanh mạch máu của hệ thần kinh trung ương, gia tăng tiết xuất các chất tiết tế bào (interleukin [IL]-6, IL-8, IL-12, và yếu tố hay sung hoại tử  $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$ ) là đáp ứng miễn dịch cao nhất đối với virus. 6. Kháng thể đặc hiệu với CDV của các tế bào

lâm ba B kết nối với kháng nguyên trên bề mặt của các tế bào hình sao đã bị nhiễm, hấp dẫn các bạch cầu đơn nhân/đại thực bào đã được kích hoạt, trình bày phức hợp chính tương thích mô lớp II (major histocompatibility complex class II) đã tăng lên và thể hiện phân tử SLAM. Các phức hợp và phân tử này kết nối đến phần Fc của kháng thể đã kết nối, khởi phát độc tính tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent, cytotoxicity cell-mediate). Trong quá trình này, các đại thực bào đã được kích hoạt tiết xuất ra “các phân tử có hoạt tính cao” (như matrix metalloproteinases – của sinh chất, như các chất liên quan đến ức chế - associated inhibitors, và các gốc phân ứng oxy hóa - reactive oxygen radicals). Các chất này thâm vào các mô xung quanh, làm tổn hại thêm cho hàng rào mạch máu – não, vỏ bao sợi thần kinh (myelin) và các thành phần khác của tế bào trong một cơ chế “từ bên ngoài – bystander” mechanism. 7. Vỏ bao sợi thần kinh tróc ra và phân mảnh do viêm và hoại tử. 8. Các đại thực bào vùi nuốt mảnh vỏ bao sợi thần kinh thoái hóa và cấu cận hoại tử theo cơ chế dọn sạch. E. Hình chụp vỏ bao sợi thần kinh viêm tróc, như mô tả ở hình D, trong vùng ngăn trước của hành não (preventricular medulla. Sung dây quanh mạch máu và tổn hại mô xung quanh thấy ở hệ thần kinh của chó bị nhiễm CDV (Nhuộm màu H&E, x 100).

Từ ngày 9 đến ngày 14 sau khi bị nhiễm, chó có tình trạng miễn dịch kém dẫn đến phát tán virus đến nhiều mô, bao gồm da, các tuyến nội tiết và ngoại tiết, và biểu bì của đường dạ dày ruột, hô hấp và đường tiết niệu sinh dục. Các dấu hiệu lâm sàng của bệnh trong những chó này thường rõ ràng và nặng nề, và virus thường tồn tại dai dẳng trong mô của chúng cho đến chết. Kết chuỗi của các sự kiện sinh bệnh học là tùy thuộc vào dòng virus và có thể kéo dài từ 1 đến 2 tuần.<sup>284</sup> Phụ nhiễm vi khuẩn làm gia tăng mức độ nặng nề của bệnh lâm sàng.

Các nghiên cứu về đáp ứng huyết thanh học đối với CDV trong chó bị chưa từng bị nhiễm (gnotobiotic dogs) xác nhận rằng các hiệu giá kháng thể trong huyết thanh biến thiên cao ở bệnh này. Đáp ứng kháng thể trong những chó được phân biệt theo nhân và vỏ của virus. Chỉ những chó có các kháng thể kháng với vỏ bao virus mới có thể ngăn chặn được bệnh nhiễm virus dai dẳng ở hệ thần kinh trung ương. Hậu quả của nhiễm ở hệ thần kinh trung ương gần như phụ thuộc vào hiện diện của các kháng thể IgG trong tuần hoàn máu, là kháng thể kháng với glycoprotein H của virus.<sup>242</sup> Tỷ lệ tử vong trong chó chưa từng bị nhiễm tương đương với chó bị nhiễm trong tự nhiên, làm giảm vai trò của phụ nhiễm vi khuẩn đối với mức độ nặng nề của bệnh. Tuy nhiên, vi khuẩn có thể là quan trọng trong làm phức tạp thêm các dấu hiệu bệnh trong đường hô hấp và đường tiêu hóa.

Bệnh nhiễm CDV cấp tính gây chết tế bào lâm ba theo lập trình (lymphocytic apoptosis), cạn kiệt tế bào lâm ba T, và gây ức chế miễn dịch.<sup>162,312</sup> Các nghiên cứu đã ghi nhận xảy ra ức chế miễn dịch qua trung gian tế bào sau khi nhiễm CDV. Kiểm tra quá trình biến đổi tế bào lâm ba ở chó chưa từng nhiễm bệnh được gây nhiễm thực nghiệm, đã cho thấy ức chế nặng nề đáp ứng của tế bào lâm ba đối với các tác nhân gây phân bào thụ động (phytomitogens) ở thời điểm tương ứng với nhiễm virus huyết cấp tính và giảm bạch cầu máu. Ức chế giảm đáp ứng này kéo dài trên 10 tuần ở chó con khỏi bệnh và không trở lại được các mức độ ban đầu ở những chó bị chết do các nguyên nhân cấp tính.<sup>157</sup> Bệnh sùi sốt chó nhiễm trước khi sinh và lúc sơ sinh là nguyên nhân của lỗi hỏng miễn dịch trong những chó con sống sót và có thể dẫn đến nhiễm cùng lúc nặng nề hơn với các virus khác, như parvovirus, nhiễm vi khuẩn như *Clostridium piliforme*, hay nhiễm nguyên sinh động vật như *Neospora caninum*.<sup>131,132</sup>

### Nhiễm ở hệ thần kinh trung ương (Central Nervous System Infection)

Quá trình xâm nhập vào hệ thần kinh xảy ra khi bị nhiễm virus huyết là nặng nề, tùy thuộc vào mức độ các đáp ứng miễn dịch toàn thân của ký chủ. Khi virus xâm nhập vào hệ thần kinh của chó bị nhiễm CDV, nhiều bệnh tích vi thể xảy ra ở hệ thần kinh trung ương. Ở chồn ferret, phát triển của các dấu hiệu lâm sàng trong nhiễm ở hệ thần kinh trung ương có thể liên quan nhiều hơn đến thời gian bệnh, khi virus xâm nhập đến hệ thần kinh trung ương, chứ không phải do độc lực của dòng virus gây nhiễm.<sup>43</sup>

Xâm nhập và phát tán của virus trong hệ thần kinh đã được nghiên cứu ở chồn ferret, sử dụng một CDV có mang protein gắn huỳnh quang, và thấy rằng virus xâm nhập qua đường máu và các sợi thần kinh (xem Hình 3-2 A).<sup>249,250</sup> Khi lan tràn theo đường máu, virus xâm nhập vào nhu mô não (dạng tự do, theo tiểu cầu hay theo bạch cầu đơn nhân) xuyên qua thành mao mạch và tích tụ tại các vùng quanh mao mạch (Virchow Robin) (xem Hình 3-2 A). Virus xâm nhập theo cách thức này sẽ phát hiện được đầu tiên trong tua của tế bào hình sao quanh mạch máu ở hệ thần kinh trung ương, sau đó thấy ở các sợi thần kinh. Hơn nữa, qua hệ thống mạch máu, virus xâm nhập vào đám rối màng trạch của vùng não thất thứ tư và nhân sao trong các tế bào biểu bì của đám rối màng trạch. Ở chó, virus tự do hay theo tế bào lâm ba có thể từ đám rối màng trạch xâm nhập đến dịch não tủy (cerebrospinal fluid – CSF), ở đây chúng lan tràn đến vùng trước não thất và các cấu trúc đệm dưới vỏ não (subpial structures). Lan tràn của virus qua đường dịch não tủy có thể giải thích sự xuất hiện sớm của các bệnh tích trong lớp đệm màng xoang não tủy (subependymal) và vùng đệm dưới vỏ não, như ở các đường thần kinh thị giác (optic tracts) và các sợi thần kinh thị giác, vòm gốc tủy xương (rostral medullary velum), cuống não (cerebral peduncles), và tủy sống (spinal cord).<sup>307</sup>

Với đường phát tán theo sợi thần kinh ở chồn ferret, virus lan tràn theo các sợi thần kinh khứu giác (olfactory neurons) trong giai đoạn nhiễm virus huyết cao và nhân sao số lượng lớn trong biểu bì màng nhày, chứ không phải do phơi nhiễm với virus theo đường xoang mũi.<sup>250</sup> Trong quá trình tăng sinh ở biểu bì vùng xương lá mía, virus xâm nhập qua tâm xương lỗ, đi vào thụ thể các sợi thần kinh khứu giác và sau đó phát tán theo hướng tiến tới vào các bó sợi thần kinh khứu giác (xem Hình 3-2 A). Từ đây, virus lan tràn về phía sau vùng thần kinh khứu giác và đi vào các vùng của hệ thống viền não (limbic system). Ở đây chưa rõ là có hay không cách thức phát tán này cũng có ở chó. Phương cách phát tán này có thể giải thích vì sao một số giống chó phát triển bệnh tích xốp não lan tràn (polioencephalomalacia) ở các cấu trúc thần kinh khứu giác (rhinencephalic structures) bao gồm các thùy hình quả lê (pyriform lobes) và thùy thái dương (temporal lobes).<sup>177</sup> (Xem phần mô tả về triệu chứng hôn mê “nhai kẹo cao su – chewing gum” ở phần Các dấu hiệu lâm sàng, dưới đây).

Dạng bệnh tích tạo ra và tiến trình của bệnh trong hệ thần kinh trung ương là tùy thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm lứa tuổi và khả năng miễn dịch của ký chủ tại thời điểm bị phơi nhiễm, các đặc tính hướng thần kinh và gây ức chế miễn dịch của virus, và thời điểm mà các bệnh tích được kiểm tra.

*Viêm não cấp tính do CDV (acute CDV encephalitis)*, mà có thể xảy ra sớm trong tiến trình của bệnh nhiễm trong thú non hay thú bị ức chế miễn dịch, có đặc điểm là nhân sao trực tiếp của virus và tổn thương. Kháng nguyên của CDV và RNA thông tin (messenger RNA – mRNA) phát hiện thấy trong các bệnh tích CDV gây đa bệnh tích trong chất xám và chất trắng. Các bệnh tích trong chất xám là kết quả của nhiễm đến sợi thần kinh và các hoại tử, có thể dẫn đến bệnh tích xốp não lan tràn. Tuy nhiên, bệnh nhiễm ở sợi thần kinh cũng có thể xảy ra với bằng chứng tối thiểu của dung giải tế bào. Trong giai đoạn cấp tính của bệnh nhiễm các con thú bị cạn kiệt lâm ba, do chết hoại tế bào theo lập trình trong nhiễm virus huyết (viremia-induced apoptosis), chủ yếu là nhắm đến các tế bào CD4+.<sup>297,321,322</sup> Do đó trong thời gian đầu của bệnh lâm sàng thường rất ít thấy sưng dày quanh mạch máu (perivascular cuffing). Dù không có các dấu hiệu điển hình của viêm, ở đây thấy có gia tăng rõ rệt các tế bào lâm ba T dạng CD8+ khắp hệ thần kinh trung ương của những chó bị bệnh sài sốt cấp tính, trong đáp ứng với hiện diện của protein vỏ ngoài của CDV và sự gia tăng chất tiết bạch cầu (interleukin [IL]-8).<sup>294,297</sup> Điều này có thể giải thích một phần bởi cạn kiệt các tế bào CD4+ trong thời gian đầu và kéo hơn so với cạn kiệt các tế bào CD8+.<sup>297</sup> Trong một nghiên cứu về viêm não cấp tính do CDV ở chó, virus đã thể hiện phân bố lan tràn hay

nhiều tụ điểm, và phức hợp tương thích mô chính cấp II (class II major histocompatibility complex – MHC), bình thường có hàm lượng rất thấp trong hệ thần kinh trung ương, đã được điều chỉnh tăng khắp chất trắng và trong tụ điểm bị nhiễm CDV.<sup>8</sup> Điều chỉnh tăng của MHCII cũng quan sát thấy trong viêm xơ não (multiple sclerosis [MS] encephalitis) và trong thực nghiệm gây dị ứng viêm não, và có thể dẫn đến gia tăng các hàm lượng của IFN- $\gamma$ , mà thường thấy trong các bệnh nhiễm virus, bao gồm bệnh sởi sốt chó.<sup>299</sup> Bên cạnh điều chỉnh tăng của các phân tử MHC, các tế bào vi thực bào của não (microglia cell) trong bệnh sởi sốt chó thể hiện các biến đổi khác như gia tăng tiết xuất các gốc oxy hóa (reactive oxygen radicals).<sup>178</sup> Điều chỉnh tăng của các chất tiết tế bào tiền gây viêm (proinflammatory cytokines) cũng thấy ở các bệnh tích sởi sốt chó, trong khi hàm lượng các chất tiết tế bào kháng viêm (anti-inflammatory cytokines) thì không thay đổi.<sup>32,95</sup>

Soi kính hiển vi quang học và điện tử mẫu mô bong tróc cấp tính ở vỏ bao sợi thần kinh của chất trắng cho thấy có liên quan đến nhân sao của hạt virus (nucleocapsid) trong các tế bào vi thực bào và các tế bào hình sao (xem Hình 3-2 B và 3-2 C) chứ không phải trong các tế bào tua nối sợi thần kinh (oligodendroglial cells), hay các tế bào thần kinh đang tạo vỏ bao myelin.<sup>49,100,201,307</sup> Mặc dù không có nhân sao của virus trong các tế bào tua nối sợi thần kinh, nhưng chức năng của các tế bào này không khôi phục được như quan sát thấy trong tế bào nuôi sơ cấp của não chó, khi CDV gây ra tình trạng nhiễm phát tán chậm, không dung giải tế bào. Các protein của CDV và các hạt virus của CDV khó phát hiện được trong tế bào tua nối sợi thần kinh bằng phương pháp nhuộm hóa miễn dịch mô bào hay các phương pháp soi vi cấu trúc khác. Tuy nhiên, việc áp dụng lai ghép tại phòng xét nghiệm (*in situ* hybridization) cho thấy bộ gen hoàn chỉnh của virus có trong các tế bào này.<sup>336</sup> Quá trình giải mã (transcription) của virus mà không biên dịch (translation) tiếp theo dẫn đến rối loạn trao đổi chất và thoái hóa hình thái của các tế bào tua nối sợi thần kinh<sup>108</sup> và dẫn đến thoái hóa vỏ bao thần kinh do điều chỉnh giảm thể hiện của gen tạo vỏ bao sợi thần kinh (myelin gene).<sup>333</sup>

Các nghiên cứu ở ngoại môi trường đã làm sáng tỏ các phương cách khác mà CDV có thể gây tổn thương hệ thần kinh trung ương. Trong tế bào nuôi sơ cấp từ não chuột, CDV nhiễm đến cả sợi thần kinh lẫn tế bào hình sao.<sup>48</sup> Kích thích thần kinh dạng glutamate (glutamatergic stimulation) có liên quan đến tác động bệnh tích tế bào qua trung gian virus, như đã chứng minh trong giảm hoại tử bằng cách chặn đứng thụ thể của virus. Sự gia tăng rõ rệt các hàm lượng glutamine đã thấy ở môi trường nuôi. Các biến đổi hóa học của thần kinh (neurochemical changes) cũng đã được mô tả trong tuyến đồi não (hippocampus) của chó bị nhiễm CDV với hôn mê khó hồi phục; tuy nhiên, các biến đổi này có thể liên quan đến nguyên nhân hay tác động của tình trạng động kinh (status epilepticus).<sup>81</sup>

*Viêm não bán cấp tính đến mãn tính (subacute to chronic CDV encephalitis)*, ngược lại với dạng cấp tính, có đặc điểm là giảm thể hiện kháng nguyên của CDV và mRNA và có điều chỉnh tăng mạnh của đáp ứng viêm (xem Hình 3-2 D và 3-2 E). Viêm não bán cấp tính đến mãn tính dẫn đến thâm nhập các bạch cầu đơn nhân quanh mạch máu và có tiến trình bệnh tích miễn dịch không phụ thuộc virus (virus-independent immunopathologic process). Những con thú này hồi phục từ cạn kiệt lâm ba khắp cơ thể, và chúng có gia tăng rõ rệt các quần thể tế bào lâm ba T và B, so với những chó bị viêm não cấp tính do CDV. Virus thấy chủ yếu trong các tế bào trình bày kháng nguyên (dendritic cells) của hệ thống lâm ba, cho thấy một biến đổi về tính hướng tế bào của virus tồn tại dai dẳng.<sup>322</sup> Ở đây cũng có điều chỉnh tăng của các chất tiết tế bào tiền viêm (proinflammatory cytokines) và các enzyme phân giải protein có chứa kim loại (metalloproteinases).<sup>32</sup> Số lượng nhiều của các tế bào lâm ba CD8+ và số lượng ít hơn của các tế bào lâm ba CD4+ thấy chủ yếu thâm nhập quanh mạch máu trong tất cả các giai đoạn của viêm não do bệnh sởi sốt chó.<sup>321</sup> Các tế bào này kích thích một đáp ứng

miễn dịch thể mạnh mẽ, và làm gia tăng các kháng thể trung hòa virus trong bệnh tích.<sup>196,321</sup> Các kháng thể kháng vỏ bao thần kinh (antimyelin antibodies) và các tế bào lâm ba T đã được làm nhạy với vỏ bao thần kinh (myelin-sensitized T cells) có được là do phản ứng phụ đối với quá trình viêm và không liên quan đến tiến trình của bệnh.<sup>307</sup> Các kháng thể kháng CDV thể hiện tương tác với các đại thực bào đã bị nhiễm trong các bệnh tích của hệ thần kinh trung ương, làm cho chúng được kích hoạt với phóng thích ra các gốc phản ứng oxy hóa. Phản ứng này có thể dẫn đến hủy hoại thêm ở các tế bào tua nổi sợi thần kinh và vỏ bao thần kinh qua một cơ chế “điều khiển từ xa – innocent bystander” mechanism.<sup>44,49</sup> Phản ứng của hệ thống miễn dịch, không liên quan đến virus, là cơ chế gây bệnh tích về bong tróc vỏ bao thần kinh trong giai đoạn này. Ngoài đáp ứng miễn dịch thể dịch, một đáp ứng quá mẫn kéo dài (delayed hypersensitivity response) qua trung gian tế bào CD4<sup>+</sup> và sự hiện diện của các tế bào lâm ba T dạng CD8<sup>+</sup> có thể dễ dàng làm tổn thương vỏ bao sợi thần kinh.<sup>32</sup>

Nếu phát tán của virus qua hệ thần kinh trung ương được kéo dài bởi thời gian của các đáp ứng ở các hệ thống miễn dịch của ký chủ đối với virus, thì sẽ xảy ra tổn thương rộng khắp với hậu quả gây chết. Mặt khác, ở những con thú sống sót, CDV bị quét sạch khỏi các bệnh tích viêm, nhưng có thể tồn tại dai dẳng trong mô não ở những vị trí không thể hiện tổn thương.<sup>200</sup> Do vậy, mô não bị nhiễm virus có thể được chữa khỏi bởi quá trình viêm, do miễn dịch ghi nhớ bị trì hoãn hay không hồi phục, liên quan đến bệnh nhiễm không dung giải tế bào của CDV có độc lực (xem phần Tác nhân gây bệnh).<sup>306,331,335</sup> Tình trạng không dung giải tế bào làm virus không phóng thích ra ngoài tế bào, do đó che chở cho chúng khỏi tác động của các đáp ứng miễn dịch thể. Tình trạng giảm thể hiện của các protein của CDV trên bề mặt các tế bào viêm cũng là một phương cách tránh được tác động của miễn dịch.<sup>6,7,200</sup> Sự thể hiện dồi dào của tất cả các mRNA thông tin cho protein của virus, và sự giảm đi hay thiếu thể hiện của protein (giải mã mà không biên dịch) đã thấy không chỉ trong các tế bào tua nổi sợi thần kinh như đã nêu ở phần trên, mà còn thấy ở các sợi thần kinh trong bệnh sài sốt chó.<sup>200,206,207</sup> Do đó, các hàm lượng thấp của protein kháng nguyên của virus cũng có thể là phương cách tạo cho CDV tồn tại dai dẳng tránh được nhận biết của miễn dịch.

*Viêm não ở chó già tuổi (Old dog encephalitis – ODE)* là bệnh rất hiếm gặp, mãn tính, viêm tiến triển ở chất xám của bán cầu não, có liên quan đến nhiễm CDV.<sup>131,132</sup> Tình trạng bệnh nhiễm này xảy ra ở các con thú có khả năng miễn dịch với virus tồn tại dai dẳng trong sợi thần kinh ở dạng bị lỗi nhân sao.<sup>23</sup> Nuôi cấy mầm bệnh bằng cách sử dụng các huyền dịch não chó bị ODE thường không có kết quả; tuy nhiên, tái phân lập virus là cần thiết đối với tế bào nuôi Vero có miễn cảm đã được nuôi cấy kéo dài.<sup>23</sup> Các kết quả tương tự cũng thấy ở người bị nhiễm virus sởi mãn tính (persistent measles virus in humans) với viêm não bán cấp tính hóa xơ (subacute sclerosing panencephalitis).

*Viêm chất xám thể vùi (inclusion body polioencephalitis)* là một biến thể của viêm não do CDV. Viêm này có thể xảy ra sau khi chủng ngừa vaccin<sup>206</sup> hay ở chó với đột ngột xuất hiện các thể hiện thần kinh của bệnh sài sốt.<sup>207</sup> Quan sát thấy có các hoại tử đa điểm ở chất xám, viêm thâm nhập tế bào lâm ba quanh mạch máu, và các thể vùi trong bào tương và trong nhân (xem phần Bệnh tích). Nhiễm ở não cũng có thể là một dạng nhiễm giới hạn, nhất là ở các protein sinh chất và protein tan chảy. Đáp ứng miễn dịch là chủ yếu do thâm nhập tế bào lâm ba T và điều chỉnh tăng MHC class II.

## CÁC DẤU HIỆU LÂM SÀNG (CLINICAL FINDINGS)

## Các dấu hiệu toàn thân (Systemic Signs)

Các dấu hiệu lâm sàng của bệnh sài sốt chó khác nhau theo độc lực của dòng virus, các điều kiện môi trường, lứa tuổi và tình trạng miễn dịch của ký chủ. Có trên 50% bệnh nhiễm CDV có thể là cận lâm sàng. Các dạng nhẹ của bệnh lâm sàng thường thấy, và các dấu hiệu bao gồm lờ đờ, giảm ăn, sốt và viêm nhiễm ở đường hô hấp trên. Chảy nước mũi ở cả hai bên mũi có thể hóa thành dịch mù, kèm theo ho và khó thở. Nhiều chó bị bệnh nhẹ phát triển các dấu hiệu lâm sàng không phân biệt được với các dấu hiệu lâm sàng do các nguyên nhân khác gây bệnh “ho do chuồng nuôi – kennel cough” (xem Chương 6). Ngược lại, suy hô hấp nặng nề đến tử vong, mà không có các dấu hiệu khác, đã được báo cáo ở chó sơ sinh<sup>223</sup> hay chó con bị nhiễm nhiều bệnh trùng lặp.<sup>61</sup> Viêm hóa sừng gây khô giác mạc (keratoconjunctivitis sicca) có thể phát triển sau khi bị nhiễm toàn thân hay cận lâm sàng ở chó. Mất khứu giác vĩnh viễn (persistent anosmia) đã có báo cáo là hậu quả ở những chó đã khỏi bệnh sài sốt.<sup>114</sup>

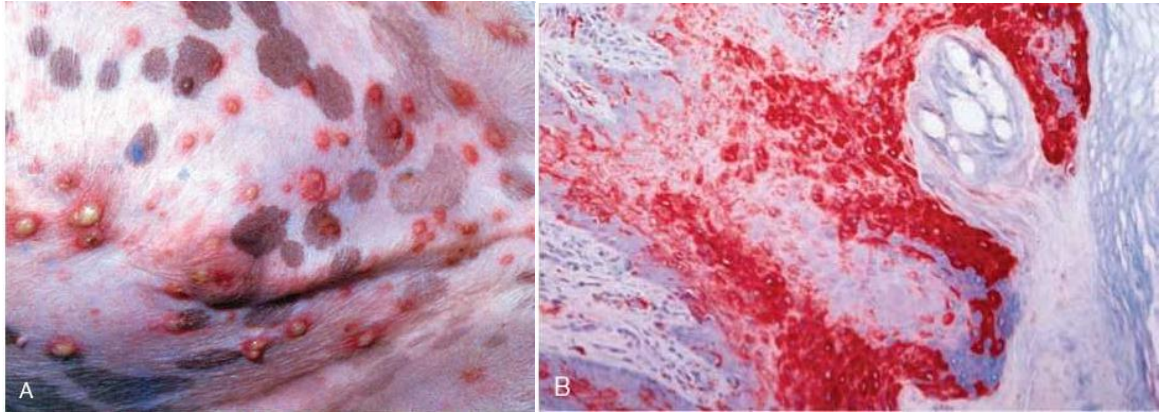
Bệnh toàn thân là dạng bệnh phổ biến. Dạng bệnh này có thể xảy ra ở chó ở mọi lứa tuổi, nhưng thường thấy nhất ở chó không được chủng ngừa, ở chó con bị phơi nhiễm lúc 12 đến 16 tuần tuổi mà đã không còn được cấp kháng thể mẹ truyền, hay ở chó nhỏ hơn mà không được cấp đủ các hàm lượng kháng thể từ mẹ. Đáp ứng sốt ban đầu trong bệnh nhiễm tự nhiên có thể không rõ rệt. Dấu hiệu ban đầu của bệnh nhiễm là viêm màng tiếp hợp nhẹ, xuất tương dịch cho đến xuất dịch mù, sau vài ngày xuất hiện ho khan và tiến triển nhanh chóng sang ho đờm dãi. Âm khò khè ngày càng tăng ở đường hô hấp dưới có thể nghe được qua ống nghe. Ủ rũ và bỏ ăn thường thể hiện sau khi bị ới mưa, không có liên quan đến việc cho ăn. Sau đó chó bị tiêu chảy, chất tiêu chảy từ dạng dịch lỏng đến lợn gợn máu và chất nhày. Chó có thể tiêu chảy lắt nhắt (tenesmus) và có thể bị lồng ruột (intussusceptions). Mất nước nặng nề và suy nhược có thể là hậu quả của mất cảm giác khát nước (adipsia) và mất dịch cơ thể. Các con thú thường bị chết do bệnh nặng nề, nhưng việc điều trị đầy đủ có thể giảm nguy cơ gây chết trong nhiều trường hợp.

## Các bệnh tích da

Viêm da mụn nước (vesicular dermatitis) và viêm da mụn mủ (pustular dermatitis) ở chó hiếm khi kèm theo bệnh ở hệ thần kinh trung ương (Hình 3-3 A và B), trong khi những chó phát triển tăng sinh hóa sừng ở mũi và ngón chân thường có biến chứng khác nhau ở thần kinh (Hình 3-4 và 3-5). Xâm nhập của virus đến các mô da đã được ghi nhận.<sup>178</sup> (xem phần Sinh bệnh học).

## Các dấu hiệu thần kinh

Thể hiện thần kinh thường bắt đầu từ 1 đến 3 tuần sau khi hồi phục từ bệnh lâm sàng; tuy nhiên, không có phương cách nào biết được chó sẽ phát triển các rối loạn thần kinh. Các dấu hiệu thần kinh cũng có thể xảy ra cùng lúc với bệnh toàn thân, hay ít thấy hơn, thì có thể xảy ra hàng tuần đến hàng tháng sau. Các dấu hiệu thần kinh thường phát triển trong tình trạng có các dấu hiệu ngoài thần kinh rất nhẹ hay không thể hiện.<sup>296</sup> Theo kinh nghiệm, một số bệnh toàn thân có thể cho dự đoán trước sự hiện diện của hậu quả về thần kinh. Chó trưởng thành hay phần nào đã có miễn dịch mà đã được chủng ngừa vaccin trước đó, và không có tiền sử về bệnh nặng nề có thể đột ngột phát triển các dấu hiệu thần kinh.<sup>236</sup> Các dấu hiệu thần kinh, dù cấp tính hay mãn tính, đều có tiến triển. Tồn hại thần kinh mãn tính tái phát với hồi phục gián đoạn, và sau đó có thể có thêm giai đoạn cấp tính của rối loạn thần kinh. ODE là đặc điểm của dạng bệnh sử tiến triển này.



HÌNH. 3-3 A. Viêm da mụn mủ ở chó con bệnh sài sốt chó (canine distemper). Hiếm khi kèm theo các biến chứng thần kinh, đây thường là dấu hiệu tiên lượng tốt. (Hình chụp của Craig Greene © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.) B. Mẫu vi thể của da chó bệnh sài sốt chó. Số lượng lớn kháng nguyên virus trong các tế bào biểu bì da. Nhuộm màu hóa miễn dịch mô bào cho hạt nhân CDV (immunocytochemical stain for CDV nucleoprotein [màu đỏ] x100).

Các biến chứng thần kinh của bệnh sài sốt chó là các yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh. Các dấu hiệu thần kinh khác nhau theo vùng bị ảnh hưởng của hệ thần kinh trung ương. Rối loạn tăng cảm giác (hyperesthesia) và căng cứng cổ hay cơ bắp quanh cột sống có thể thấy ở một số chó là hậu quả của viêm màng não, tuy nhiên các dấu hiệu chủ yếu là ở nhu mô chứ không phải là các dấu hiệu ở màng não. Co giật hôn mê (seizure), các dấu hiệu của cầu não và tiền đình (vestibular sign), liệt một chân (paraparesis) hay liệt cả bốn chân (tetraparesis) với mất điều hòa cảm giác (sensory ataxia), và chuột rút (myoclonus) là các dấu hiệu thường thấy. Co giật hôn mê có thể nhiều dạng, tùy theo vùng của não trước bị tổn thương bởi virus. Dạng hôn mê co giật kiểu “nhai kẹo cao su – chewing-gum” type, có liên quan điển hình đến nhiễm CDV, thường xảy ra ở những chó phát triển bệnh tích xốp não lan tràn (polioencephalomalacia) ở các thùy thái dương. Tuy nhiên các bệnh tích trong các thùy này do các nguyên nhân khác có thể gây ra dạng hôn mê tương tự. Các biến đổi ở đồi não (hippocampus) đã quan sát thấy ở những chó phát triển hôn mê co giật-thả lỏng (tonic-clonic seizures) mà có thể tiến triển đến tình trạng động kinh (epilepticus).<sup>81</sup>

Chuột rút (myoclonus), là tình trạng co rút mạnh không chủ động của các cơ bắp, có thể thể hiện mà không thấy có các dấu hiệu thần kinh khác. Với tổn thương tủy sống nặng nề hơn, chó có thể bị liệt thần kinh vận động phía trên của chi bị liệt có liên quan đến chuột rút. Nhịp co rút có thể xảy ra khi chó còn thức tỉnh, mặc dù thường xảy ra hơn khi chó nằm ngủ. Các cơ chế thần kinh của chuột rút có nguồn gốc là kích thích cục bộ của các sợi thần kinh vận động phần thân sau hay ở hạch thần kinh hành não (cranial nerve nuclei). Mặc dù được cho là đặc trưng của bệnh nhiễm CDV, chuột rút cũng có thể thấy trong các bệnh nhiễm khác bởi paramyxovirus của chó và mèo (xem Chương 7 và 16), và ít thấy hơn ở các tình trạng viêm khác của hệ thần kinh trung ương.<sup>293</sup>



HÌNH. 3-4 Tăng sinh hóa sừng ở mũi (nasal hyperkeratosis) ở chó bị bệnh sài sốt chó nặng nề. (Hình chụp của Craig Greene © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.)



HÌNH. 3-5 Tăng sinh hóa sừng ở ngón chân (digital hyperkeratosis: “chai bàn chân – hard pads”) ở một chó chết do viêm não tủy trong bệnh sài sốt (distemper encephalomyelitis). (Hình chụp của Craig Greene © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.)

## Bệnh nhiễm qua nhau thai

Chó con bị nhiễm qua nhau thai có thể phát triển các dấu hiệu thần kinh trong 4 đến 6 tuần đầu của đời sống.<sup>156</sup> Bệnh nhiễm nhẹ hay không thể hiện thấy ở chó mẹ. Tùy thuộc vào giai đoạn mang thai bị nhiễm, chó có thể bị xảy thai, đẻ non hay đẻ ra chó con yếu ớt. Chó con bị nhiễm từ tử cung mà sống sót qua bệnh nhiễm có thể bị lỗi hồng miễn dịch vĩnh viễn do tổn thương ở các thành phần lâm ba gốc.

## Bệnh nhiễm ở chó sơ sinh

Chó con bị nhiễm CDV trước khi mọc răng chính thức có thể bị tổn hại rõ rệt ở men răng, ngà răng, chân răng.<sup>36</sup> Men răng hay ngà răng có thể có hình dạng bất thường (Hình 3-6), cùng với răng mọc không đầy đủ, răng mọc chông chéo hay chèn ép nứt răng. Giảm tạo men răng, cùng với có hay không các dấu hiệu thần kinh, có thể phát hiện thấy ngẫu nhiên ở chó già tuổi hơn và là thể hiện tương đối của bệnh nhiễm CDV.



HÌNH. 3-6 Kém phát triển men răng có đặc điểm là bề mặt răng phát triển không đều ở chó già tuổi hơn sống sót sau khi bị bệnh sài sốt lúc sơ sinh. (Hình chụp của Craig Greene © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.)

Chó sơ sinh (dưới 7 ngày tuổi) chưa từng bị nhiễm bệnh đã phát triển bệnh tích cơ tim do nhiễm virus sau khi gây nhiễm thực nghiệm bằng CDV. Các dấu hiệu lâm sàng bao gồm khó thở, ủ rũ, bỏ ăn, và nằm liệt lúc 14 đến 18 ngày sau gây nhiễm. Các bệnh tích có đặc điểm là thoái hóa, hoại tử và thâm khoáng đa điểm ở cơ tim, với ít thâm nhập tế bào viêm. Tầm quan trọng của quá trình này sau khi bị nhiễm tự nhiên là chưa rõ, và có hay không liên quan đến xuất hiện bệnh tích cơ tim lúc trưởng thành là vấn đề cần được xem xét. Các virus khác như canine parvovirus (CPV)-1 và CPV-2 có thể gây ra các bệnh tích tương tự (xem phần Bệnh nhiễm virus đường ruột ở chó, Chương 8).

### Các bệnh tích ở xương

Chó con đang lớn, với bệnh nhiễm CDV tự nhiên hay thực nghiệm, phát triển bệnh tích tăng mật độ xương ở tầng sinh xương (metaphyseal osteosclerosis) của các xương dài.<sup>3,30,94,176,190</sup> Các giống chó lớn con từ 3 đến 6 tháng tuổi thường bị bệnh dạng này. Các nghiên cứu không thấy các con thú bệnh sài sốt nặng nề phát triển các dấu hiệu lâm sàng rõ rệt liên quan đến các bệnh tích ở xương dài này. Tuy nhiên, giải mã RNA của CDV đã thấy trong các tế bào xương của những chó con bị kém phát triển và nở to đầu mấu xương (hypertrophic osteodystrophy – HOD), một tình trạng bệnh ở tầng sinh xương (metaphyseal) mà có thể tương tự và nhầm lẫn với viêm màng bao xương ở tầng sinh xương (metaphyseal osteomyelitis) (xem phần Bệnh nhiễm ở cơ xương, Chương 85).<sup>192,194</sup> Viêm da nổi mẩn ở chó con (juvenile cellulitis), HOD, hay cả hai đã phát triển ở một số chó có liên quan đến chủng ngừa vaccin sống đã làm biến đổi phòng bệnh sài sốt chó (MLV distemper vaccination, xem phần Phản ứng sau tiêm phòng, Chương 100 và phần Các vaccin virus sống đã làm biến đổi trong chương này).<sup>181</sup> Giải mã RNA của morbillivirus đã phát hiện thấy trong các bệnh tích xương của người bệnh Paget (Paget's disease, xem phần Liên quan đến sức khỏe cộng đồng, trong chương này).

### Viêm khớp thấp khớp (Rheumatoid Arthritis)

Những chó bị viêm khớp thấp khớp có các hàm lượng cao của các kháng thể kháng CDV trong huyết thanh và dịch xoang khớp, so với những chó bị viêm và thoái hóa khớp xương (degenerative arthritis).<sup>33</sup> Kháng nguyên của CDV thấy trong các phức hợp miễn dịch của dịch xoang khớp của chó bị viêm khớp thấp khớp, nhưng không thấy trong dịch xoang khớp của những chó bị viêm hay có bệnh tích thoái hóa khớp xương.

## Các dấu hiệu ở mắt (Ocular Signs)

Những chó bị viêm màng não tủy do CDV (CDV encephalomyelitis) thường có viêm nhẹ màng trước nhãn cầu (anterior uveitis) mà không thể hiện bệnh lâm sàng. Các bệnh tích mắt rõ ràng hơn ở bệnh sài sốt chó có góp phần của virus ảnh hưởng đến thần kinh thị giác và võng mạc (xem phần Bệnh sài sốt chó, Chương 92). Viêm thần kinh thị giác có thể có đặc điểm là đột ngột bị mù lòa, với không đáp ứng co giãn đồng tử. Thoái hóa và hoại tử ở võng mạc (retinal) tạo nên màu xám đến hồng có mật độ không đều trên con ngươi hay trên phần đáy võng mạc, hay cả hai. Những vùng phòng rộp hay bong tróc toàn bộ võng mạc có thể xuất hiện khi các xuất dịch luân vào giữa võng mô và lớp màng trạch (choroid). Các bệnh mãn tính, bất hoạt của đáy mắt có liên quan đến teo biến võng mạc và hóa sẹo. Trong các hoàn cảnh này, các vùng phản chiếu ánh sáng (hyperreflective areas) được gọi là các *bệnh tích huy chương vàng – gold medallion lesions* và được cho là đặc điểm của bệnh sài sốt chó trước đó.

## Các bệnh nhiễm kết hợp

Ức chế miễn dịch do hoặc gây ra bệnh nhiễm CDV nặng nề có thể liên quan đến kết hợp của các bệnh nhiễm cơ hội. Bệnh nhiễm *Salmonella* (salmonellosis) là một biến chứng thường thấy, gây tiêu chảy xuất huyết kéo dài hay tử vong, hoặc gây bại huyết (sepsis) ở chó bị nhiễm. Các bệnh nhiễm kết hợp với *Toxoplasma gondii* hay *Neosporium caninum* đã làm cho rối loạn chức năng thần kinh vận động phần thân sau do viêm cơ bắp (myositis) và viêm nhánh thần kinh cột sống (radiculoneuritis) (xem Chương 79). Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* cũng có liên quan đến nhiễm CDV (xem Chương 66).<sup>283</sup>

## CHẨN ĐOÁN (DIAGNOSIS)

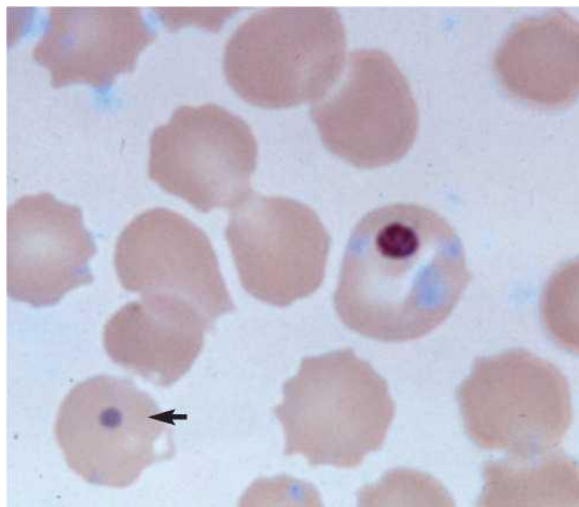
Thực hành chẩn đoán bệnh sài sốt chó chủ yếu dựa vào nghi ngờ lâm sàng. Đặc điểm bệnh sử của chó con 3 đến 6 tháng chưa chủng ngừa vaccin, với bệnh tương ứng là hỗ trợ cho chẩn đoán. Hầu hết chó bệnh nặng nề có các dấu hiệu lâm sàng đủ rõ rệt để cho ra được chẩn đoán ban đầu, nhưng bệnh nhiễm đường hô hấp ở những chó già tuổi hơn thường được chẩn đoán sai là bệnh viêm khí quản phế quản truyền nhiễm (infectious tracheobronchitis, xem Chương 6). Các xét nghiệm đặc trưng không luôn sẵn có để xác nhận nghi ngờ về bệnh nhiễm CDV, do vậy các thú y viên thực hành phải dựa vào các phát hiện không đặc trưng trong các thủ tục xét nghiệm.

## Các phát hiện về lâm sàng

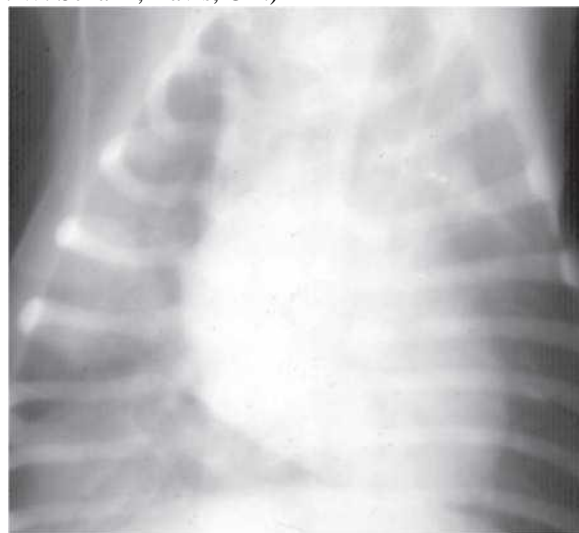
Các phát hiện bất thường về huyết học bao gồm giảm bạch cầu huyết rõ rệt (lymphopenia) do cạn kiệt lâm ba. Tình trạng này thường kéo dài trong những chó còn rất non với tiến triển toàn thân nhanh chóng hay có các dấu hiệu lâm sàng. Giảm tiểu cầu huyết (thrombocytopenia, xuống dưới 30.000 tiểu cầu/ $\mu$ L) và thiếu máu tái phát (regenerative anemia) đã thấy ở chó con (dưới 3 tuần tuổi) được gây nhiễm thực nghiệm, nhưng ghi nhận không thực chất ở những chó già tuổi hơn hay chó bị nhiễm bệnh tự nhiên. Các thể vùi của virus trong bào tương có thể phát hiện thấy trong giai đoạn sớm của bệnh bằng kiểm tra các mẫu máu ngoại biên phết kính, với số lượng ít trong các tế bào lâm ba của tuần hoàn máu, và phát hiện thấy ít hơn trong các bạch cầu đơn nhân, các bạch cầu trung tính và các hồng cầu. Các thể vùi được nhuộm màu Wright-Leishman trong các tế bào lâm ba có kích thước to (đến 3  $\mu$ m), là cấu trúc đơn lẻ, hình oval, màu xám, trong khi các thể vùi trong hồng cầu (mà nhiều

nhất trong các tế bào đa nhiễm sắc gốc hồng cầu – polychromatophilic cells) thường có hình tròn, nằm lệch tâm và có màu xanh lơ sáng (Hình 3-7). Kích thước của các thể vùi trong hồng cầu nằm trong khoảng giữa kích thước nhân của tế bào gốc của hồng cầu (metarubricyte) và thể tồn dư DNA có tên là thể Howell-Jolly. Kiểm tra mẫu tủy xương và sử dụng màu nhuộm phloxinophilic có thể cải thiện cơ hội phát hiện các thể vùi này. Soi kính hiển vi điện tử đã xác nhận rằng các thể vùi này chứa hạt nhân nucleocapsid giống như của paramyxovirus.

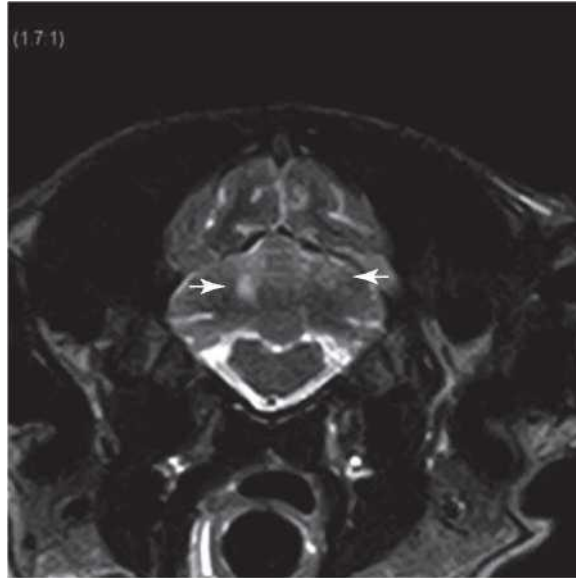
Thể hiện và dạng biến đổi sinh hóa trong các bệnh nhiễm toàn thân cấp tính thường không đặc trưng. Phân tích protein toàn phần thấy giảm albumin và tăng các hàm lượng của  $\alpha$ - và  $\gamma$ -globulin ở chó. Một số chó con bị nhiễm CDV từ trước khi sinh ra hay từ sơ sinh thể hiện tăng globulin niệu rõ rệt (hypoglobulinemia) từ ức chế miễn dịch dai dẳng bởi virus.



HÌNH. 3-7 Thể vùi của virus sài sốt chó ở mẫu máu ngoại biên phết kính (mũi tên). So sánh kích thước của thể vùi này với kích thước của thể Howell-Jolly (thể tồn dư của ADN trong hồng cầu) (Nhuộm màu Wright stain, x1000). (Cung cấp bởi O. W. Schalm, Davis, CA.)



HÌNH. 3-8 Hình chụp X quang vùng ngực của chó con bị viêm khí quản phế quản (bronchopneumonia) trong bệnh sài sốt chó. (Hình chụp của Craig Greene © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.)



HÌNH. 3-9 Lát cắt ngang ở đầu nơi hành não của một chó bị viêm não hủy hoại vỏ bao thần kinh (demyelinating encephalitis) trong bệnh sài sốt chó. Hình chụp xoay vòng (T2 sequence). Có nhiều vùng tăng sinh của chất trắng (mũi tên).

### Kỹ thuật soi X quang (Radiology)

Siêu âm vùng ngực thấy mô hình viêm phổi kẽ trong các trường hợp sớm của bệnh sài sốt chó. Mô hình viêm phế nang thấy trong phụ nhiễm vi khuẩn và thể hiện viêm phế quản phổi (bronchopneumonia) nặng nề hơn (Hình 3-8).

### Kỹ thuật cộng hưởng từ (Magnetic Resonance)

Đốm cộng hưởng cao (hyperintense foci) và mất độ tương phản giữa chất xám với chất trắng thấy trong các hình chụp xoay vòng (T2-weighted images) trong não (Hình 3-9).<sup>29,116</sup> Các biến đổi mô bệnh học trong các vùng tương ứng này là bị thoái hóa vỏ bao thần kinh (demyelination). Tương phản hình chụp quét (T1-weighted) đã quan sát thấy trong chó bị nhiễm mãn tính.<sup>116</sup>

### Phân tích dịch não tủy (Cerebrospinal Fluid Analysis)

Các bất thường có khả năng phát hiện thấy ở những chó có các dấu hiệu thần kinh của bệnh sài sốt chó; tuy nhiên, các kết quả âm tính sai có thể lường trước được. Những chó với viêm não cấp tính gây tổn hại vỏ bao thần kinh không có viêm (acute noninflammatory demyelinating encephalomyelitis) có thể có các kết quả phân tích bình thường ở hệ thần kinh trung ương. Sự gia tăng protein (trên 25 mg/ dL) và gia tăng tổng số tế bào (trên 10 tế bào/ $\mu$ L với chủ yếu là các tế bào lâm ba) là đặc điểm của bệnh nhiễm bán cấp tính đến mãn tính hơn, các dạng viêm của viêm não tủy do CDV (CDV encephalomyelitis).<sup>11</sup> Các thể vùi bào tương có thể thấy trong các tế bào của dịch não tủy.<sup>1</sup> Protein gia tăng trong dịch não tủy là do rò rỉ từ viêm ở hàng rào máu-dịch não tủy và từ gia tăng sản sinh các globulin miễn dịch (immunoglobulins).<sup>35,70,101,274</sup> IgG có hoạt tính đặc hiệu kháng CDV. Các hàm lượng IFN cũng gia tăng trong dịch não tủy ở những chó dạng viêm não cấp tính và mãn tính của bệnh sài sốt.<sup>299</sup> Các khác biệt trong đáp ứng miễn dịch dịch thể ở dịch não tủy so với huyết thanh về các protein vỏ bao H và F (xem Bảng Trang mạng 3-2) đã được ghi nhận giữa một số chó bị viêm não mãn tính tiến triển so với những chó bị dạng khác của viêm não trong bệnh sài

sốt.<sup>242</sup>

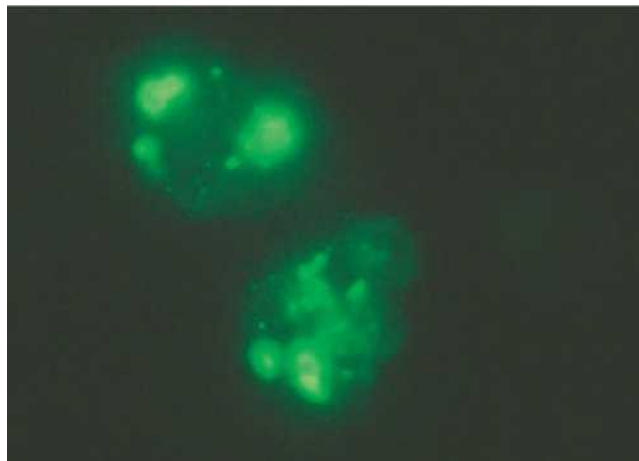
Sự gia tăng kháng thể kháng CDV trong dịch não tủy là bằng chứng cho xác nhận viêm não ở bệnh sởi sốt, do kháng thể được tạo ra tại chỗ; sự gia tăng này không thấy ở những chó được chủng ngừa vaccin hay chó bị bệnh toàn thân mà không ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương. Kháng thể của dịch não tủy có thể gia tăng do các phương pháp lấy mẫu gây tổn thương làm vấy nhiễm đến máu. Một tỷ lệ kháng thể có thể giúp nhận diện ảnh hưởng của rò rỉ của IgG đặc hiệu với CDV, từ huyết thanh vào dịch não tủy. Tỷ lệ này tính bằng hàm lượng của IgG đặc hiệu với CDV trong dịch não tủy chia cho hàm lượng IgG kháng CDV trong huyết thanh. So sánh kết quả này với tỷ lệ tương ứng của dịch não tủy/huyết thanh do các tác nhân gây bệnh khác, trong đó đã xác định được các hiệu giá kháng thể, như ở bệnh nhiễm CAV hay CPV. Nếu tỷ lệ ở nhiễm CDV là cao hơn so với nhiễm CAV hay CPV, thì có thể xác định được kháng thể sinh ra tại dịch não tủy. Lý tưởng là hiệu giá xác định của cả hai bệnh nhiễm đều được sử dụng so sánh với cùng phương pháp (như trung hòa - neutralization, hấp phụ miễn dịch kết hợp enzyme – enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA], kháng thể huỳnh quang gián tiếp – indirect fluorescent antibody [FA]). Cách khác là so sánh tỷ lệ huyết thanh đặc hiệu CDV trong dịch não tủy với tỷ lệ của IgG hay albumin trong dịch não tủy và trong huyết thanh,<sup>295</sup> nhưng phương cách này kém chính xác hơn do các khác biệt trong phương pháp sử dụng xác định các giá trị so sánh. Hàm lượng kháng thể IgG của dịch não tủy thường có khả năng gia tăng ở những chó bị viêm não tổn hại vỏ bao thần kinh (demyelinating encephalitis) so với những chó non tuổi hơn hay chó bị ức chế miễn dịch với viêm não cấp tính ở chất xám (acute polioencephalitis) và bị tổn thương tế bào do virus mà không gây viêm (noninflammatory virus-induced cellular injury).<sup>174,296</sup> Mặc dù xét nghiệm đối với các kháng thể ở dịch não tủy là nhạy và đặc hiệu đối với CDV, nhưng xét nghiệm này chỉ thực hiện được với đầy đủ thiết bị chẩn đoán hay với kỹ thuật viên có kinh nghiệm (xem Phụ lục 5 ở Trang mạng). Trong bệnh nhiễm cấp tính ở hệ thần kinh trung ương, một số bạch cầu đơn nhân chứa các thể vùi lớn (15 đến 10  $\mu\text{m}$ ), hình oval bắt màu acid đồng đều (homogenous eosinophilic intracytoplasmic inclusions).<sup>9</sup>

### Xét nghiệm miễn dịch tế bào (immunocytology)

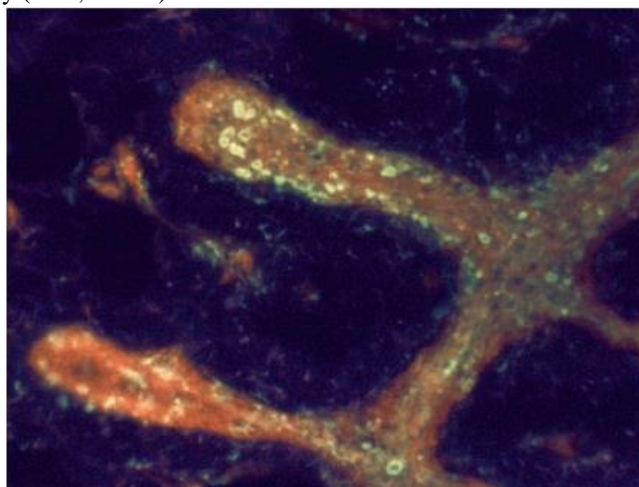
Các kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang (immunofluorescent techniques) có thể tạo dễ dàng cho chẩn đoán bệnh sởi sốt chó; tuy nhiên, các xét nghiệm này cũng cần thiết bị chuyên dụng và thường được áp dụng ở các phòng xét nghiệm chẩn đoán của vùng (xem Phụ lục 5 Trang mạng). Ở chó bị bệnh lâm sàng, miễn dịch huỳnh quang thường được thực hiện trên các mẫu tế bào lấy từ màng tiếp hợp (conjunctival), hạch hạnh nhân (tonsillar), cơ quan sinh dục (genital), và biểu bì đường hô hấp. Kỹ thuật này cũng được thực hiện với các tế bào trong dịch não tủy, máu phết kính (buffy coat), cặn lắng nước tiểu và tủy xương (Hình 3-10, Hình 3-2 Trang mạng). Các mẫu phải được đặt trên các phiến kính sạch, để khô hoàn toàn trong không khí, và thích hợp là cố định 5 phút trong acetone, trước khi vận chuyển đến phòng xét nghiệm. Tại phòng xét nghiệm, các mẫu được nhuộm trực tiếp hay gián tiếp bằng kháng thể kháng CDV ghép màu huỳnh quang và được soi kính hiển vi chiếu tia cực tím.

Kháng nguyên, ban đầu phát hiện trong các mẫu máu phết kính (buffy coat) lấy lúc 2 đến 5 ngày sau khi bị nhiễm, hàm lượng kháng nguyên sẽ giảm đi do hiệu giá kháng thể tăng lên lúc 8 đến 9 ngày sau khi bị nhiễm. Các dấu hiệu lâm sàng thể hiện trong thời gian ngắn sau thời điểm này (ngày 14), và các kết quả dương tính chỉ ghi nhận được ở những chó không tạo đủ đáp ứng miễn dịch và nằm liệt do bệnh. Kết quả dương tính ở mẫu nhuộm huỳnh quang của biểu bì màng tiếp hợp và cơ quan sinh dục thường chỉ phát hiện được trong vòng 3 ngày đầu sau khi bị nhiễm, khi thể hiện bệnh toàn thân. Virus cũng biến mất khỏi những mô này

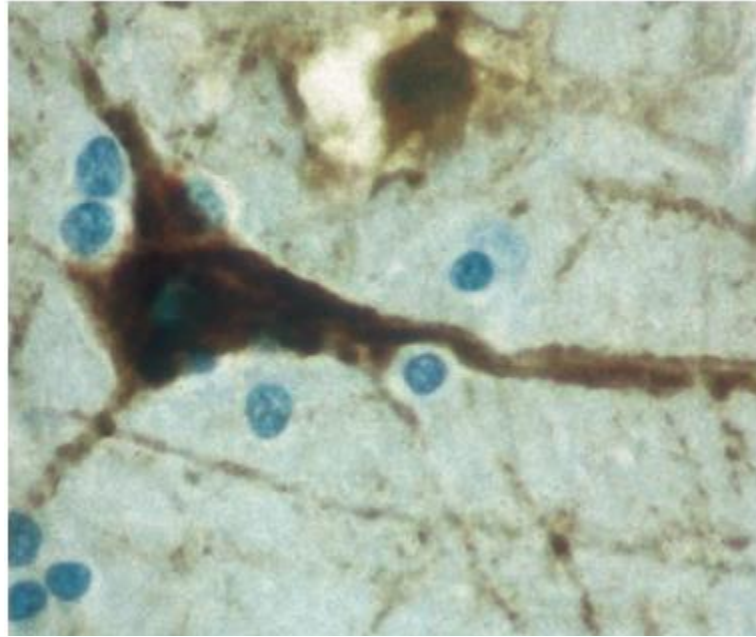
sau khi phát bệnh được 1 đến 2 tuần (khoảng 21 đến 28 ngày sau khi bị nhiễm) do các hiệu giá kháng thể tăng lên cùng với hồi phục về lâm sàng. Bắt đầu với giai đoạn hồi phục, kháng thể có thể kết nối và che khuất kháng nguyên trong các tế bào bị nhiễm, dẫn đến các kết quả âm tính sai. Virus có thể phát hiện được trong thời gian lâu hơn ở các tế bào biểu bì và các đại thực bào từ đường hô hấp dưới, và mẫu súc rửa khí quản có thể thu thập để chẩn đoán. Virus cũng tồn tại ít nhất 60 ngày trong da, mô giác mạc, bàn chân và hệ thần kinh trung ương. Kiểm tra mẫu kháng thể huỳnh quang trực tiếp (direct FA) của các tế bào nạo từ màng tiếp hợp, dịch não tủy, hay máu phết kính, là phương cách giúp ích trong các giai đoạn cấp tính. Trong các trường hợp mãn tính, phương cách này thường không có hiệu quả do kháng thể che lấp hay triệt tiêu kháng nguyên của virus dẫn đến kết quả âm tính sai trong chẩn đoán mẫu kháng thể huỳnh quang. ELISA đã được áp dụng để phát hiện kháng nguyên của virus trong huyết thanh và dịch não tủy của chó bị bệnh tự nhiên và thực nghiệm.<sup>106,140,273</sup> Một xét nghiệm dựa vào phương pháp này rất có giá trị cho các chẩn đoán viên. Trong một nghiên cứu, chủng ngừa bằng virus sống đã làm biến đổi (MLV vaccination) đã cho ra kết quả dương tính sai ở xét nghiệm kháng nguyên trong huyết thanh.<sup>273</sup> Kháng nguyên của virus xét nghiệm bằng các phương pháp kháng thể huỳnh quang (fluorescent antibody – FA) hay ELISA là khó phát hiện trong các mẫu dịch cơ thể ở những chó bệnh sài sốt thể thần kinh, mà có hay không hồi phục từ các dấu hiệu toàn thân. Các xét nghiệm nhạy hơn, như phản ứng chuỗi phân tử (polymerase chain reaction – PCR), có giá trị hơn trong những hoàn cảnh này.



HÌNH. 3-10 Mẫu nhuộm miễn dịch huỳnh quang (immunofluorescent staining) của kháng nguyên CDV trong các tế bào dịch não tủy (CSF, x1000).



HÌNH. 3-11 Mẫu miễn dịch huỳnh quang xác nhận CDV trong sinh thiết bàn chân của chó bị bệnh.



HÌNH. 3-12 Mẫu nhuộm hóa miễn dịch mô bào (immunocytochemical) chứng minh kháng nguyên của CDV trong tế bào và CDV xâm nhập vào sợi thần kinh.

### Nhuộm màu hóa miễn dịch mô bào (Immunohistochemistry)

Các kỹ thuật nhuộm hóa miễn dịch mô bào, sử dụng huỳnh quang hay các kết hợp của enzyme peroxidase, có thể thực hiện được trên các mẫu sinh thiết hay các mẫu khám tử đông lạnh. Kháng nguyên của CDV phát hiện trong các mẫu sinh thiết của màng nhày mũi, biểu bì bàn chân, vùng da không có lông ở dưới cổ, là thực chất cho các chẩn đoán trước khi chết của bệnh nhiễm (Hình 3-11).<sup>125</sup> Các mô thu thập được từ chó đã chết do bệnh sài sốt sẽ bao gồm lách, hạch hạnh nhân, các hạch lâm ba, phổi, tá tràng, bàng quang và não. Các con thú đang hấp hối do bệnh nhiễm toàn thân chứa lượng nhiều virus trong các mô này. Các kỹ thuật hóa miễn dịch mô bào cũng có thể áp dụng cho các mẫu đã xử lý thâm paraffin nếu được cố định đặc biệt bằng ethanol lạnh (4°C) đậm đặc (95%).

Một phương pháp sắc ký miễn dịch (immunochromatographic procedure) đã được áp dụng để phát hiện nhanh CDV trong các mẫu huyết thanh và mẫu tăm bông (swab) của màng tiếp hợp và xoang mũi.<sup>13</sup> Các kỹ thuật hóa miễn dịch khác đã được phát triển cho phát hiện kháng nguyên trong mô của bệnh sài sốt chó, trong mẫu mô và tế bào nuôi cố định bằng formalin và thâm paraffin.<sup>31,105,255</sup> Kỹ thuật hóa miễn dịch mô bào chứng minh kháng nguyên của CDV có độ tin cậy cao trong phát hiện thể vùi ở mô não để xác nhận viêm não do bệnh sài sốt chó (Hình 3-12).<sup>222</sup> Các kết quả thường dương tính nhiều hơn ở những mẫu của bệnh nhiễm cấp tính, so với mãn tính, vì lúc này các kháng nguyên virus có thể không còn bộc lộ.

### Phát hiện nucleic acid

Phản ứng chuỗi phân tử giải mã đảo ngược (reverse transcription PCR) đã được áp dụng để phát hiện RNA của CDV trong các tế bào máu phết kính (buffy coat cell), máu nguyên, huyết thanh và dịch não tủy của chó bệnh sài sốt toàn thân hay bệnh thần kinh.\* Các kết quả của PCR khi áp dụng cho xét nghiệm nước tiểu đã cho thấy có độ nhạy cao hơn, so với phát hiện CDV trong dịch não tủy, huyết thanh hay trong các bạch cầu,<sup>251</sup> mặc dù các kết quả của các xét nghiệm khác với kỹ thuật PCR định lượng (quantitative PCR) đã cho thấy các hàm lượng cao hơn của CDV trong máu, so với trong nước tiểu của chó bệnh.<sup>87</sup> Bất kể thời gian và dạng

bệnh, một kết quả dương tính phải được kết hợp với một chẩn đoán lâm sàng hay bệnh học. Tuy nhiên, độ nhạy của PCR là cao, và các kết quả dương tính trên các mẫu máu hay phân, hay ở các mẫu tăm bông của xoang mũi hay màng tiếp hợp cũng đã thể hiện ở chó bị nhiễm tự nhiên hay thực nghiệm, với bệnh lâm sàng nhẹ hay không thể hiện, sau khi đã chủng ngừa vaccin virus sống làm biến đổi.<sup>145,152</sup> Độ nhạy của PCR đã gia tăng thêm bằng áp dụng các phương pháp kết ổ (nested PCR).<sup>145</sup> Hầu hết các kết quả của PCR không phân biệt được virus tự nhiên với virus vaccin, do vậy bệnh sử về sử dụng vaccin hay các phương pháp PCR dùng phân biệt là cần thiết cho diễn giải chính xác kết quả chẩn đoán. Các kết quả PCR là dương tính trong vòng 2 ngày sau khi bị nhiễm tự nhiên, và dương tính trong thời gian dài sau khi được chủng ngừa vaccin.<sup>145,152</sup> Hơn nữa, mặc dù giá trị của PVR trở nên rất có giá trị cho chẩn đoán trước khi chết; kỹ thuật này đã không được chuẩn hóa cho phương pháp hay độ chính xác của kết quả.

\* Các tham khảo 10, 11, 60, 96, 263, 311.

Các nghiên cứu với PCR và lai ghép nucleic acid, sử dụng các đoạn thăm dò RNA kết sợi đơn (single-stranded RNA probes) đã được thực hiện để phát hiện virus có độc lực trong mô nuôi cấy và các mẫu mô bào học (xem Hình Trang mạng 3-3).<sup>332</sup> Tương tự như các phương pháp xét nghiệm kháng thể huỳnh quang trực tiếp (direct FA), mRNA của virus đã phát hiện được trong các mẫu ở bàn chân của chó bị bệnh.<sup>120,122</sup> PCR có hiệu quả trong phát hiện CDV trong các mẫu mô thần kinh được thấm paraffin.<sup>255,277</sup> PCR nhạy hơn so với hóa miễn dịch mô bào trong việc phát hiện CDV ở hệ thần kinh của chó bệnh bán cấp tính hay mãn tính.<sup>150</sup> Một kết quả PCR dương tính cho biết chó bị nhiễm, mặc dù có thể không phát bệnh lâm sàng, trong khi các kết quả âm tính sai có thể xảy ra do nhiều yếu tố, bao gồm các kỹ thuật xử lý và chiết xuất mẫu không tốt.

Độ nhạy của PCR là có giá trị trong phân biệt các dòng CDV gây nhiễm. Thí dụ, PCR đã được áp dụng để phân biệt các dòng virus có độc lực với virus vaccin ở chó bệnh lâm sàng.\*\* Điều này giúp ích cho xác định trong các trường hợp về dương tính virus trong mô bào là do mất bảo hộ của vaccin hay do chuyển đổi hay tái tổ hợp của các dòng virus vaccin trở lại thành các chủng có độc lực cao hơn.<sup>51,149,150,164,255</sup> Trong một ổ dịch sài sốt chó ở Alaska, PCR đã được áp dụng cho phát hiện và truy dấu nguồn gốc của dòng gây bệnh đến tận Siberia.<sup>180</sup> Tương tự, các kết quả của phân tích gen cho các dòng CDV từ chó ở Mỹ đã cho thấy nguồn gốc từ Châu Âu hay Châu Á, hay từ virus bệnh sài sốt chó ở chó biển (phocine distemper virus).<sup>224</sup> Các phương pháp PCR cũng đã được áp dụng để xác định nguồn gốc của các dòng virus trong các loài thú ăn thịt ngoại lai.\*\*\*

\*\* Các tham khảo 75, 129, 164, 182, 184, 267, 298, 302. \*\*\* Các tham khảo 69, 91, 113, 195, 205, 329.

Kỹ thuật PCR định lượng cũng đã được phát triển cho định lượng CDV<sup>254</sup> và để xác định hàm lượng của virus trong các mô bị nhiễm và trong dịch cơ thể.<sup>87</sup> Mẫu nước tiểu, hạch hạnh nhân, mẫu tăm bông màng tiếp hợp và máu nguyên cho thấy có chứa lượng virus cao nhất. Cần có nghiên cứu thêm ở chó đã chủng ngừa để xác định các số lượng virus có thể áp dụng để phân biệt chó bị nhiễm virus vaccin hay virus có độc lực.

## Xét nghiệm kháng thể trong huyết thanh

Xét nghiệm trung hòa vẫn còn được cho là tiêu chuẩn vàng cho đánh giá mức độ bảo hộ đối với bệnh nhiễm, các hiệu giá kháng thể trong huyết thanh liên quan chặt chẽ đến mức độ

bảo hộ.<sup>19</sup> Các kháng thể trung hòa kháng trực tiếp đến các protein màng bao (H và F) của virus, xuất hiện lúc 10 đến 20 ngày sau khi bị nhiễm, và có thể tồn tại suốt đời ở những con thú khỏi bệnh. Một phương pháp vi trung hòa (microneutralization method) đã được đơn giản hóa để xét nghiệm kháng thể trung hòa trong các phòng xét nghiệm chẩn đoán. Một phương pháp nhuộm màu phiến mẫu (plaque staining method) đã cho thấy nhạy hơn so với xét nghiệm trung hòa này.<sup>272</sup> Xét nghiệm kháng thể huỳnh quang gián tiếp (indirect FA) cũng đã được áp dụng để đo lường các hiệu giá kháng thể sau chủng ngừa, và các kết quả là tương đương với kết quả của xét nghiệm trung hòa.<sup>301</sup>

Mặc dù đôi khi kém đặc hiệu hơn, xét nghiệm ELISA với virus nguyên (whole-virus ELISA) đã được áp dụng để phát hiện các kháng thể IgG và IgM kháng CDV trong huyết thanh. Tính đặc hiệu đã gia tăng trong áp dụng ELISA dựa vào tái tổ hợp protein N (recombinant N protein-based ELISA) trong chó.<sup>24,170,171,311</sup> Kháng thể kháng các protein N và P có thể xuất hiện lúc 6 đến 8 ngày sau khi bị nhiễm, khi đo lường bằng ELISA. Các hiệu giá gia tăng của kháng thể IgM trung hòa virus trong huyết thanh có thể đo lường được ở chó sống sót sau giai đoạn cấp tính của bệnh nhiễm, và thường không còn sau 3 tháng. Những chó không phát triển được hay chỉ có hiệu giá IgM hay IgG thấp sau khi cấy gây bệnh thường chết hay phải gây chết êm dịu do phát bệnh lâm sàng nặng nề.<sup>158</sup> Các hiệu giá cao của IgM trong huyết thanh tạo chính xác hơn cho xác định các trường hợp bệnh lâm sàng cấp tính (81%) so với viêm não mãn tính tiến triển (60%, chronic progressive inflammatory encephalitis). Gia tăng tạm thời của IgM trong nhiễm CDV không phát bệnh cũng thấy có ở 3 tuần đầu sau khi chủng ngừa vaccin CDV, nhưng không còn thấy ở thời gian về sau.<sup>24</sup> Không giống như gia tăng của các hiệu giá IgM, các hiệu giá cao của IgG là không rõ rệt và có thể chỉ ra hoặc là bệnh đã khỏi hay đang bị nhiễm CDV, hay đã được chủng ngừa vaccin. Việc phân tích các hàm lượng IgG đặc trưng của dịch não tủy và xác định tỷ lệ giữa dịch não tủy/huyết thanh có thể áp dụng một cách tin cậy hơn cho các đo lường kháng thể để phát hiện bệnh nhiễm CDV mãn tính ở hệ thần kinh (xem phần Phân tích dịch não tủy trong chương này).

### Phân lập virus (Viral Isolation)

CDV có độc lực có thể dễ dàng nuôi cấy được trong các đại thực bào hay trong các tế bào lâm ba đã được kích hoạt, nhưng CDV chỉ phát triển được trong các lớp tế bào biểu bì (epithelial cell line) hay tế bào sợi lát dùng nuôi cấy (fibroblast cell lines) khi đã tạo được thích nghi. Do đó, việc phân lập virus là khó khăn trong nuôi cấy bằng tế bào nuôi. Tạo nhân sao virus thành công nhất khi thực hiện trong thời gian đầu của bệnh nhiễm. Các mẻ cấy từ đại thực bào của phế nang phát hiện được virus trong vòng 24 đến 48 giờ. Hình thành tế bào khổng lồ (giant cell, do hợp bào – syncytia), là một đặc tính gây bệnh tích của CDV trong nhiều mô nuôi cấy, phát hiện thấy trong 2 đến 5 ngày, ở thời gian mà virus có thể phân lập được bằng cách rải phủ lên các tế bào khác. Các mẻ cấy dùng đại thực bào đã được thay thế bằng tế bào lâm ba của chó để phân lập CDV.<sup>17</sup> Các tế bào máu (buffy coat cells) hay các mô của thú bị nhiễm có thể được đem cấy vào các tế bào lâm ba của máu chó đã được kích thích phân bào (mitogen-stimulated canine blood lymphocytes), và mẻ cấy được kiểm tra lúc 72 đến 144 giờ sau bằng miễn dịch huỳnh quang.<sup>17</sup> Một dạng tế bào lâm ba dùng nuôi cấy lấy từ khỉ marmoset (marmoset lymphoid cell line – B95a) cũng đã được sử dụng.<sup>148</sup> Cách khác là sử dụng các tế bào nuôi Vero cho thể hiện SLAM của chó trên bề mặt (canine SLAM expressing Vero cells), để tạo dễ dàng cho nuôi cấy các dòng CDV có độc lực.<sup>312</sup>

Nuôi cấy virus trong các đại thực bào của phổi hay các tế bào lâm ba đã từng được cho là đặc tính chính của các dòng CDV có độc lực, mặc dù CDV có độc lực đôi khi phân lập được

trong tế bào Vero hay trong tế bào sơ cấp của thận chó, trong tế bào biểu bì bàng quang, mà không cần phải tạo thích nghi hay làm mất đi độc lực của virus. Tuy nhiên, tỷ lệ thành công là thấp. Thông thường, các hiệu giá của virus vaccin thường cao trong các tế bào nuôi là đại thực bào, tế bào lâm ba, tế bào thận và tế bào biểu bì, trong khi các dòng có độc lực trên thực địa thường phát triển tốt hơn trong các tế bào nuôi là đại thực bào,<sup>9</sup> và các tế bào lâm ba.<sup>17</sup> Các mẻ nuôi cấy có thể kiểm tra bằng nhuộm kháng thể huỳnh quang trực tiếp (direct FA) để phát hiện virus, khi không quan sát thấy tác động gây bệnh tích tế bào (cytopathic effects). Do lỗi nhân sao của virus, nên các mẫu bệnh tích lấy từ chó bị viêm não mãn tính hay gây ra do vaccin không nuôi cấy thành công.

## CÁC PHÁT HIỆN TRONG LÂM SÀNG

Chó con trước khi sinh hay sơ sinh bị nhiễm CDV bị teo tuyến giáp (thymus atrophy). Viêm phổi và tiêu chảy nhày thấy ở chó con bị bệnh toàn thân. Các bệnh tích ở đường hô hấp trên bao gồm viêm màng tiếp hợp (conjunctivitis), viêm mũi (rhinitis), và viêm ở nhánh khí quản-phế quản (tracheobronchial tree). Tăng sinh hóa sừng (hyperkeratosis) ở mũi và bàn chân có thể thấy ở chó bị bệnh ở thần kinh. Các bệnh tích đại thể trong hệ thần kinh trung ương thường không thấy được, ngoại trừ đôi khi thấy sung màng não (meningeal congestion), trương to não thất (ventricular dilation), và gia tăng áp lực dịch não tủy do phù não ở viêm não cấp tính. Các hoại tử và hóa xoang (cavitation) có thể phát triển trong chất trắng ở những bệnh tích viêm mãn tính.

Cạn kiệt lâm ba là phát hiện điển hình về mô bào học ở chó bệnh toàn thân. Viêm phổi kẽ lan tràn có đặc điểm là dày lên của ngăn phế nang và tăng sinh biểu bì phế nang. Phế nang chứa các tế bào biểu bì bong tróc và các đại thực bào; phân biểu bì chuyên tiếp của hệ thống tiết niệu có thể chứa các thể vùi của virus trong bào tương tế bào. Chó con phát bệnh có thể bị tổn hại ở men răng, và thường thấy hoại tử và thoái hóa dạng hà răng (cystic degeneration) ở tế bào biểu bì tạo men răng (ameloblastic epithelium). Xem Chương 92 về mô tả các bệnh tích mắt. Viêm kẽ nhẹ ở mào tinh hoàn (mild interstitial epididymitis) và viêm tinh hoàn (orchitis) thường thấy ở chó bệnh sài sốt, là quan sát mà có thể giúp giải thích tình trạng giảm tinh trùng tạm thời, giảm dịch tiết tuyến tiền liệt (decrease prostate fluid), và giảm hàm lượng testosterone ở những con thú hồi phục từ bệnh.

Với viêm não cấp tính gây chết ở chó sơ sinh, thoái hóa sợi thần kinh và vỏ bao myelin, hay bong tróc lớp vỏ bao sợi thần kinh (primary demyelination) có thể xảy ra mà không có viêm rõ rệt quanh mạch máu (xem Hình 3-2 C, Hình Trang mạng 3-4). Các bệnh tích cấp tính không viêm bao gồm bong tróc vỏ bao sợi thần kinh với hình thành dạng xoang xốp (spongy vacuolation) ở chất trắng và phản ứng ở tế bào tua nổi sợi thần kinh (reactive gliosis). Ở các con thú sống sót, các vùng chấp vá do bong tróc vỏ bao thần kinh (demyelination) được thay thế bởi các tế bào hình sao, hình thành một mạng lưới cho các đại thực bào vùi nuốt các mảnh vỏ bao thần kinh. Các biến đổi nặng nề nhất ở chất trắng của hệ thần kinh trung ương có thể thấy trong các vị trí hai bên cuống não (lateral cerebellar peduncle), phần trước của hành tủy tiếp giáp với não thất thứ tư (dorsolateral medulla adjacent to the fourth ventricle), vùng chất trắng trong sâu của não thất, các sợi thần kinh và đường dẫn thần kinh thị giác, và ở tủy sống. Các bệnh tích cũng thấy ở não giữa (midbrain), hạch gốc não (basal nuclei), các thùy hình quả lê ở vùng vỏ não (pyriform lobes of the cerebral cortex, xem Hình Trang mạng 3-5), và trong vùng vỏ não (cerebellar cortex). Chất xám không viêm thấy ở một số chó chủ yếu bị ảnh hưởng ở cầu não và tuyến yên (thalamus).<sup>291</sup> Các thể vùi trong bào tương hay trong nhân có thể thấy chủ yếu trong các tế bào hình sao và trong các sợi thần kinh.

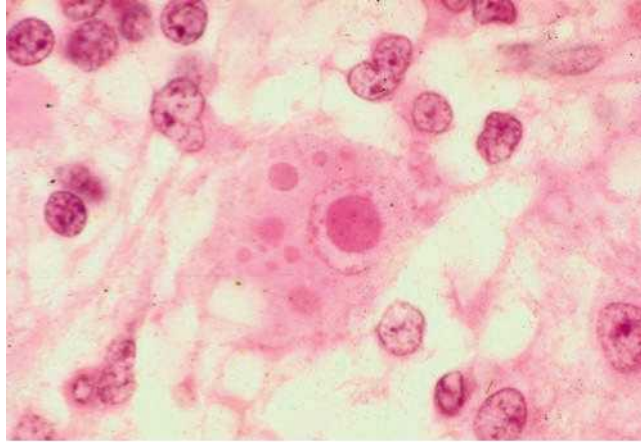
Những chó già tuổi hơn hay có khả năng miễn dịch tốt hơn có khuynh hướng viêm não-bạch cầu não (leukoencephalomyelitis) với các bệnh tích chủ yếu trong vùng hành não và tủy sống. Các bệnh tích này thường có liên quan đến các dấu hiệu của mất điều hòa vận động và ảnh hưởng ở tiền đình (vestibular involvement). Các bệnh tích có đặc điểm là thâm nhập tràn lan tế bào lâm ba từ huyết tương, nhất là ở những vùng bị bong tróc vỏ bao thần kinh (xem Hình 3-2, Hình Trang mạng 3-6). Các bệnh tích bong tróc vỏ bao thần kinh có thể lan tràn rộng rãi và nặng nề hơn ở những chó bị viêm não cấp tính. Trong các trường hợp mãn tính hơn, bệnh tích có thể phát triển thành các phiến xơ có đặc điểm là xâm nhập và thay thế các mô thần kinh bằng một mạng lưới tế bào hình sao dày đặc hơn. Những phiến này cũng thể hiện các dấu hiệu của tái tạo vỏ bao thần kinh.

Các bệnh tích của sài sốt do vaccin là dạng điển hình của viêm não hoại tử chất xám (necrotizing poliomyelitis) ở hành não mà thường thấy ở mặt dưới hạch thần kinh vận động (ventral pontine nuclei, xem Chương 100).<sup>304,318</sup> Các thể vùi có thể thấy trong nhân hay bào tương của các tế bào hình sao (astrocytes) và các sợi thần kinh (neurons) (Hình 3-13, Hình Trang mạng 3-7).

Quan sát mẫu mô phát hiện thấy các thể vùi của CDV bắt màu acid. Các thể vùi có đường kính 1 đến 5  $\mu\text{m}$ , thường thấy ở bào tương của các tế bào biểu bì của màng nhày, các tế bào lưới nội mô (reticulum cells), các bạch cầu (leukocytes), tế bào tua nổi (glia), và trong các sợi thần kinh. Các thể vùi có thể phát hiện thấy từ 5 đến 6 tuần sau khi bị nhiễm trong hệ thống lâm ba và đường tiết niệu. Các thể vùi trong nhân tế bào thường thấy nhất ở biểu bì lát hay biểu bì tuyến, các tế bào hình sao và các tế bào tuyến tiết (ganglion).

Tầm quan trọng về hình thái của các thể vùi trong bệnh sài sốt thì chưa rõ. Về hóa học mô bào (histochemically), các thể vùi gồm tích tụ của các hạt nhân trần của virus (viral nucleocapsids) và các cấu cận của tế bào do nhiễm virus. Các thể vùi nội bào chứa hạt nhân trần của virus và protein gây sốc nhiệt (heat shock protein).<sup>214</sup> Phải xem xét về nguyên nhân khi xác nhận một chẩn đoán về bệnh sài sốt chó mà chỉ dựa vào sự hiện diện của thể vùi. Các thể vùi trong bào tương điển hình của nhiễm CDV đã phát hiện thấy trong bàng quang của chó bình thường. Không may là các thể vùi không những không đặc hiệu, mà còn xuất hiện quá chậm trong tiến trình bệnh, nên không áp dụng làm chẩn đoán kịp thời. Ngược lại, nếu chỉ xác định sự hiện diện của các thể vùi để phát hiện bệnh nhiễm CDV thì có thể dẫn đến chẩn đoán âm tính sai, trong khi các phương pháp hóa miễn dịch mô bào và lai ghép trong phòng thí nghiệm thường nhạy hơn cho phát hiện CDV trong các mô (xem phần trước về Hóa miễn dịch mô bào và Phát hiện nucleic acid).

Sự hình thành các tế bào khổng lồ (giant cells) chủ yếu ở chất trắng của hệ thần kinh trung ương và phần trước thủy tinh thể mắt, và thứ yếu ở các hạch lâm ba, phổi và các màng lót trong não (leptomeninges) là đặc trưng của các paramyxoviruses, như CDV. Phát hiện này có thể áp dụng được để chứng minh nhiễm CDV.



HÌNH. 3-13 Sợi thần kinh với nhiều thể vùi (inclusion bodies) trong bào tương (multiple intracytoplasmic) và trong nhân (intranuclear) trong tiểu não (cerebellum) của một chó bị bệnh sài sốt. (Nhuộm màu H&E, x1000.)

## ĐIỀU TRỊ (THERAPY)

Mặc dù có tiên bộ trong nghiên cứu bệnh sài sốt chó, nhưng có ít thay đổi về các khuyến cáo trong điều trị bệnh. Tuy nhiên việc điều trị hỗ trợ và không đặc hiệu thường giúp làm giảm tỷ lệ tử vong. Lý do duy nhất để chủ vật nuôi từ chối điều trị ban đầu là sự hiện diện của các dấu hiệu thần kinh ở chó. Kể cả khi không có các dấu hiệu thần kinh, người chủ nuôi cần được cảnh báo rằng hậu quả này có thể phát triển vào thời gian về sau. Tình trạng cải thiện thấy có ở nhiều chó được chữa trị theo triệu chứng trong dạng bệnh thần kinh có thể không có mức độ tin cậy đối với thành công của chế độ điều trị. Tuy nhiên, không giống như các dấu hiệu toàn thân, bản thân các dấu hiệu thần kinh không thường hồi phục nếu gây ra bởi các dòng virus vaccin, và các dấu hiệu này thường tiến triển.

Những chó bị nhiễm ở đường hô hấp phải được nuôi trong môi trường sạch, áp áp và không bụi bặm. Các xuất dịch mắt thường xuyên phải lau sạch. Viêm phổi thường bị biến chứng bởi vi khuẩn phụ nhiễm, thường là nhiễm *Bordetella bronchiseptica*, mà cần phải áp dụng kháng sinh phổ rộng và các thuốc long đờm (expectorants) hay trợ hô hấp (nebulization) và lột đệm nằm (coupage). Các thuốc kháng sinh tốt nhất cho sử dụng ban đầu đối với viêm phế quản phổi (broncopneumonia) bao gồm ampicillin, tetracycline, và chloramphenicol (Bảng 3-2). Tuy nhiên, do gây ó mào răng, tetracycline nên tránh sử dụng cho chó con, và chloramphenicol thì ít thích hợp hơn do nguy cơ đối với sức khỏe người. Thuốc florfenicol dùng tiêm nhu mô (parenteral florfenicol) sẽ được cân nhắc nếu ở đây có vấn đề (xem phần Công thức thuốc ở Phụ lục). Điều trị bằng thuốc tiêm được xem xét nếu có các dấu hiệu bệnh ở đường dạ dày ruột. Điều trị kháng khuẩn phải được thay đổi khi được chỉ định bằng thử nghiệm khả năng mẫn cảm dựa vào mẫu súc khí quản hay khi không có đáp ứng với các thuốc kháng khuẩn ban đầu.

BẢNG 3-2				
Thuốc điều trị bệnh sài sốt chó (Canine Distemper)				
Thuốc <sup>a</sup>	Liều lượng <sup>b</sup> (mg/kg)	Đường cấp	Cách khoảng (giờ)	Liệu trình (ngày)
<b>KHÁNG SINH (ANTIMICROBIAL)</b>				
Ampicillin, amoxicillin	20	PO, IV, SC	8	7

Doxycycline <sup>c</sup>	5-10	PO, IV	12	7
Chloramphenicol	40-50	PO, SC	8	7
Florfenicol	25-50	SC, IM	8	3-5
Cephapirin	10-30	IM, IV, SC	6-8	3-5
<b>CHỐNG HÔN MÊ (ANTICONVULSIVE)</b>				
Phenobarbital	10-20; sau đó 2-8 PO	IV	Một lần 12	Đến khi đạt được yêu cầu
<b>KHÁNG VIÊM (ANTI-INFLAMMATORY)</b>				
Dexamethasone	1-2 <sup>d</sup>	IV	24	1
Phù nề thần kinh (CNS edema) Viêm thần kinh thị giác (Optic neuritis)	0,1 <sup>d</sup>	PO, IV, SC	24	3-5

CNS, hệ thần kinh trung ương; IM, tiêm bắp thịt – intramuscular; IV, tiêm mạch máu – intravenous; PO, đường uống – by mouth; prn, theo cần thiết – as needed; SC, tiêm dưới da – subcutaneous.

<sup>a</sup>Xem phần Công thức thuốc trong Phụ lục

<sup>b</sup>Liều lượng sử dụng trong một khoảng thời gian

<sup>c</sup>Ở chó con dưới 6 tháng tuổi, màu men răng trong sử dụng doxycycline không quan trọng so với tetracycline.

<sup>d</sup>Tương ứng liều lượng glucocorticoid của prednisolone tính bằng mg/kg, là gấp 5 lần.

Thức ăn, nước uống và các thuốc hay dịch chất cấp đường miệng sẽ phải ngưng nếu con thú bị ói mửa và tiêu chảy. Có thể cần phải sử dụng thuốc tiêm chống ói mửa (parenteral antiemetics). Bổ sung các dịch chất đa điện giải đẳng trương (polyionic isotonic fluids) như dung dịch lactated Ringer theo đường mạch máu hay dưới da, tùy theo tình trạng mất nước của con thú. Cấp vitamins B như là trị liệu không đặc trưng để bù đắp thất thoát các vitamins do bỏ ăn và tiêu lỏng nhất, để kích thích thèm ăn. Theo kinh nghiệm, cấp ascorbic acid theo đường mạch máu có thể có ích; tuy nhiên, điều trị này có nhiều tranh cãi, và hiệu quả chưa được chứng minh. Các nghiên cứu có đối chứng đã ghi nhận giảm được tỷ lệ phát bệnh và tỷ lệ tử vong ở trẻ con đối với bệnh sởi (measles) khi cấp các liều lượng 200.000 IU (60 mg) vitamin A trong vòng 5 ngày kể từ khi xuất hiện bệnh toàn thân.<sup>136</sup> Chồn được gây nhiễm thực nghiệm với có hay không rối loạn về vitamin A đã thể hiện bệnh nặng nề hơn so với chồn được cấp bổ sung vitamin A liều cao (30 mg tiêm bắp thịt [intramuscularly – IM]) vitamin A, trong 2 ngày đầu bị nhiễm.<sup>244</sup> Mặc dù hiệu quả trong điều trị bệnh sởi sốt chưa được chứng minh, một chế độ sử dụng vitamin A, cấp sớm trong tiến trình bệnh, có thể giúp ích cho chó con bị bệnh cấp tính nặng nề. Việc điều trị bằng các thuốc kháng virus đặc trưng đối với CDV chưa được đánh giá ở chó bệnh; tuy nhiên, ribavirin và một hợp chất liên quan gần (là EICAR) cho thấy có hiệu quả kháng virus ở ngoại môi trường.<sup>72,86</sup>

Điều trị rối loạn thần kinh trong bệnh sởi sốt chó thường ít khả quan. Viêm não đa điểm tiến triển (progressive multifocal encephalitis) thường dẫn đến liệt chân (tetraplegia), hôn mê nhẹ (semicoma), và bất lực (incapacitation) đến mức cần phải gây chết nhân đạo cho chó. Mặc dù không có hiệu quả trong điều trị, chó sẽ không nên gây chết nhân đạo nếu không có các rối loạn thần kinh tiến triển hay không còn khả năng sống (incompatible with life). Các mức độ thành công khác nhau hay tạm thời trong làm ngưng các dấu hiệu thần kinh ở một số chó có thể có được với sử dụng một liều dexamethasone dùng kháng phù nề thần kinh (anti-CNS edema: 2,2 mg/kg, tiêm mạch máu – intravenously [IV]).

Điều trị tạo ổn định tiếp theo bằng các thuốc kháng viêm có thể là cần thiết, điều trị này có thể tùy thuộc thời điểm.

Hôn mê (seizures), chuột rút cơ bắp (myoclonus), hay viêm thần kinh thị giác (optic neuritis) là ba thể hiện thần kinh chủ yếu ở chó, mà chủ nuôi có thể chấp nhận được. Triệu

chứng chuột rút cơ bắp thường không có khả năng điều trị và có khả năng tự khỏi; nhiều phương cách điều trị đã được đưa ra nhưng không thành công. Các thuốc tạo lợi cho  $\gamma$ -aminobutyric ( $\gamma$ -aminobutyric acid-facilitating drugs), là thuốc thường được sử dụng chống co giật, đã được thử nghiệm; tuy nhiên không có hiệu quả, do có khuynh hướng dẫn đến chuột rút cơ bắp do kích thích vùng vỏ não. Các thuốc như benzodiazepines hay levetiracetam đã được sử dụng với các hiệu quả biến thiên. Giống như tình trạng chuột rút ở người, điều trị có thể làm giảm mức độ nặng nề của co rút cơ bắp, nhưng hiếm khi trị dứt hẳn.<sup>56</sup> Để kiểm soát hôn mê, có lời khuyên sử dụng các chất chống hôn mê sau khi bệnh phát ra, nhưng trước khi phát triển đến hôn mê. Không có bằng chứng cho thấy các thuốc chống hôn mê ngăn cản được virus xâm nhập hệ thần kinh trung ương; tuy nhiên các thuốc chống hôn mê này có thể ức chế điểm kích ứng gây hôn mê, mà có thể ngăn ngừa thiết lập nên tín hiệu gây hôn mê. Hôn mê thường điều trị tốt nhất bằng diazepam cấp đường nhu mô (parenteral diazepam: 0,5 đến 2 mg/kg theo đường thụt trực tràng – rectal, hay truyền chậm theo mạch máu – slow IV) đối với các tình trạng động kinh và sử dụng phenobarbital để duy trì phòng ngừa. Primidone hay potassium bromide là các lựa chọn khác, các kết hợp hay liều lượng cao hơn có thể cần thiết trong các trường hợp khó chữa. Sử dụng glucocorticoid trong kháng viêm với các liều lượng trị phù nề thần kinh (anti-CNS edema) có thể có hiệu quả khác nhau trong kiểm soát mù lòa hay giãn mao mạch trong viêm thần kinh thị giác, hay trong các dấu hiệu thần kinh khác có liên quan đến chứng ngừa vaccin hay các dạng viêm mãn tính của viêm não.

## PHÒNG BỆNH (PREVENTION)

Phân tiếp theo mô tả các đặc trưng duy nhất trong bảo hộ đối với CDV; xem Chương 100 và Phụ lục Trang mạng 1 về các khuyến cáo đối với chủng ngừa vaccin phòng bệnh sởi sốt chó. Lưu hành của bệnh sởi sốt chó là thấp khi áp dụng các chế độ chủng ngừa vaccin. Miễn dịch ở bệnh nhiễm tự nhiên được cho là kéo dài, miễn dịch chậm và miễn dịch dịch thể đối với virus đã tạo được khả năng phòng bệnh qua việc chủng ngừa. Kháng thể mẹ truyền, nhận được từ tử cung và theo sữa đầu của chó mẹ, cho chó con có đủ miễn dịch trong giai đoạn sau khi sinh và một thời gian sau cai sữa. Kháng thể mẹ truyền giảm đi một nửa trong vòng 8,4 ngày sau (sau khi cai sữa). 3% kháng thể truyền qua chó con trong tử cung, và 97% nhận được từ sữa mẹ, dẫn đến hiệu giá ban đầu ở chó con sơ sinh thường tương đương khoảng 77% hiệu giá kháng thể trong chó mẹ. Chó con không được nhận sữa đầu có khả năng bảo hộ được ít nhất 1 đến 4 tuần. Trong chăm sóc chó con, các tỷ lệ dựa vào hiệu giá kháng thể của chó mẹ có thể áp dụng để xác định khi nào là đủ miễn dịch, mặc dù tính toán này không là thủ tục. Kháng thể mẹ truyền thường không còn lúc chó con đạt 12 đến 14 tuần tuổi. Các vaccin phòng bệnh do CDV thường cấp cách nhau 3 đến 4 tuần, trong thời gian từ 6 đến 16 tuần tuổi, cho chó con đã được bú sữa đầu.

Miễn dịch sau khi khỏi bệnh nhiễm tự nhiên hay sau khi chủng ngừa nhắc lại có thể kéo dài đến hàng năm. Bảo hộ này có thể là đủ nếu chó không bị phơi nhiễm với dòng virus độc lực cao hay với số lượng lớn virus, hoặc nếu chó không bị căng thẳng stress hay bị tổn hại miễn dịch (immunocompromised). Sau khi cấp một liên vaccin bệnh sởi sốt chó, chó con chưa từng mắc bệnh có thể không phát triển đủ miễn dịch. Do đó, mặc dù không có can thiệp của kháng thể mẹ truyền, ít nhất hai lần chủng ngừa phải áp dụng cách nhau 2 đến 4 tuần, sau lần đầu chủng ngừa cho chó con đã cạn kháng thể sữa đầu và ở chó trên 16 tuần tuổi. Tương tự, do chó đã chủng ngừa vaccin lâu ngày có thể vẫn phát triển bệnh sởi sốt, khuyên nên chủng ngừa nhắc lại định kỳ, dù cho chó có miễn dịch lâu dài. Đây là cân nhắc quan trọng nếu chó về sau trở nên bị tổn hại miễn dịch hay bị phơi ra với các hàm lượng cao của virus.

Các cơ chế của miễn dịch dịch thể không hoàn toàn giải thích được đề kháng với CDV.

Chủng ngừa bằng vaccin virus nhược độc (attenuated virus) cho thấy tạo bảo hộ cho chó trước kia chưa chủng ngừa, khi vaccin được cấp đường tiêm mạch máu ít nhất 2 ngày trước khi bị phơi nhiễm với CDV có độc lực, tương đương với ít nhất 5 ngày khi chủng ngừa vaccin dưới da.<sup>58</sup> Do các phản ứng dị ứng (allergic reactions) có thể phát sinh, các kháng nguyên của CAV-1 và kháng nguyên của leptospiral phải tránh sử dụng chủng ngừa đường mạch máu. Tiêm đường mạch máu hay bắp thịt sẽ được áp dụng để tạo bảo hộ cho chó đã bị phơi nhiễm, chưa từng được chủng ngừa. Bảo hộ có được nhanh chóng này có thể liên quan đến chất cản nhiễm, là IFN, hay liên quan đến các cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào. Mặc dù có giảm về hiệu giá kháng thể, miễn dịch sau khi chủng ngừa nhắc lại (booster) hay chủng ngừa hồi tưởng (anamnestic vaccination) được biết là kéo dài đến 7 năm, như đã chứng minh được ở một số chó được thử thách bằng virus. Thời gian bảo hộ là dài hơn so với dự đoán dựa vào hiệu giá kháng thể, và các chứng minh bằng thử thách với virus có độc lực là có ý nghĩa hơn so với đo lường hiệu giá kháng thể trung hòa để dự đoán thời gian miễn dịch. Tuy nhiên, hiệu giá kháng thể trung hòa là chỉ thị tốt cho bảo hộ đối với bệnh nhiễm. Miễn dịch bảo tạo được sau khi chủng ngừa vaccin bệnh sài sốt có phổ rộng. Vaccin virus sống đã làm biến đổi dòng Rockborn cho ra bảo hộ cao nhưng thường gây bệnh lâm sàng do vaccin. Tuy nhiên, sau khi chủng ngừa vaccin và sau đó thử thách bằng virus có độc lực, thì vaccin này tạo nên “miễn dịch quét sạch – sterile immunity,” có đặc điểm là không có nhân sao của virus hay hay đổi về hiệu giá kháng thể trước đó. Ngược lại, các dòng và chủng khác của vaccin CDV ít có khả năng gây ra bệnh nhiễm lâm sàng. Tuy nhiên, khi thử thách cho những chó được chủng ngừa, thì chúng có thể bị nhiễm bởi virus có độc lực, là thể hiện của bảo hộ không đầy đủ đối với bệnh lâm sàng và sự gia tăng các hiệu giá kháng thể cho thấy miễn dịch là “không quét sạch – nonsterile” immunity. Các nghiên cứu thử thách với một số vaccin Onderstepoort đã cho thấy có bảo hộ đến 3 năm đối với bệnh lâm sàng.<sup>2,112,169,257</sup> (xem phần Theo dõi kháng thể trong huyết thanh và Thời gian miễn dịch, dưới đây).

### Các vaccin kháng nguyên chết (Nonliving Antigen Vaccines)

Các vaccin bệnh sài sốt chó virus nguyên hạt bất hoạt không tạo đủ miễn dịch để ngăn ngừa bệnh nhiễm sau khi phơi nhiễm với thử thách (miễn dịch quét sạch – sterile immunity), nhưng những chó đã được chủng ngừa thể hiện một đáp ứng miễn dịch hồi tưởng (anamnestic immune response) và bị bệnh ít nặng nề hơn so với các đối chứng không được chủng ngừa. Các vaccin bất hoạt không sẵn có ở Mỹ. Các vaccin virus bất hoạt đã không còn sử dụng khi có các vaccin virus sống đã làm biến đổi. Các chế phẩm bất hoạt hay tái tổ hợp tạo ra miễn dịch ngắn hơn mà thường trở nên cô đậm hơn do phơi nhiễm trong tự nhiên. Với các phụ gia được cải tiến, một số thú vật như các loài ngoại lai có thể có được một số mức độ bảo hộ mà không có bất kỳ nguy cơ nào kèm theo. Các vaccin bất hoạt hoặc tái tổ hợp chủng ngừa CDV được khuyến sử dụng cho các loài ăn thịt hoang dã hay ngoại lai.<sup>64</sup> Trong khi các vaccin bất hoạt nguyên virus cho ra bảo hộ không thực chất, thì các glycoprotein bề mặt (glycoprotein F) trên bề mặt của CDV (xem Bảng Trang mạng 3-2) đã tạo bảo hộ được cho chó trong thực nghiệm thử thách tiếp theo bằng virus có độc lực.<sup>212,280</sup> Tương tự, một vaccin bất hoạt chứa tiểu đơn vị kháng nguyên (inactivated subunit vaccine) có chứa kháng nguyên màng F và glycoprotein H đã được biến đổi thành các phức hợp kích thích miễn dịch, mà có hiệu quả trong tạo bảo hộ cho chó đối với thử thách bằng virus có độc lực.<sup>78</sup> Một vaccin dạng thể bào tương (plasmid vaccin) mã hóa cho các gen của các protein H, F và N đã có hiệu quả tạo bảo hộ cho chó đối với bệnh lâm sàng sau khi thử thách bằng tiêm virus có độc lực vào mạch máu.<sup>59,117</sup>

## Các vaccin là trung gian mang (Vector Vaccines)

Chủng ngừa cho chó con mới đẻ có kháng thể mẹ truyền, bằng loại vaccin trung gian mang là CAV-2 (CAV-2 vector vaccine) có thể hiện kháng nguyên F và glycoprotein H, đã có hiệu quả đối với thử thách bằng CDV có độc lực.<sup>92</sup> Một vaccin được chế tạo bằng thể hiện protein H của virus bệnh sởi (measles) trong Vaccinia virus (virus bệnh đậu), đã có hiệu quả trong việc tạo ra kháng thể trung hòa và bảo hộ cho chó đối với thử thách bằng CDV có độc lực.<sup>290</sup>

Thực nghiệm các vaccin mang của các virus đậu tái tổ hợp (recombinant pox virus) hay virus đậu chim bạch yến (canarypox viruses) có thể hiện các gen cho các protein H của bệnh sởi hay của CDV, đã được thử nghiệm trong chuột và chó.<sup>58,317</sup> Một vaccin trung gian mang tái tổ hợp với CDV của virus bệnh đậu chim bạch yến (vector recombinant canarypox-based CDV vaccine) hiện sẵn có sử dụng cho chó (xem Chương 100 và Phụ lục Trang mạng 3).<sup>225</sup> Hai liều của vaccin trung gian mang tái tổ hợp với CDV của virus bệnh đậu chim bạch yến, dù chó con có kháng thể mẹ truyền, đã thể hiện có hiệu quả tạo bảo hộ cho chó con chưa từng mắc bệnh không bị bệnh lâm sàng sau khi thử thách bằng virus có độc lực.<sup>226</sup> Tương tự, vaccin mang này đã làm gia tăng kháng thể trong huyết thanh đến các tỷ lệ cao hơn trước ở những chó đã được chủng ngừa vaccin virus sống làm biến đổi (MLV-vaccin), so với một loạt các vaccin khác của virus sống đã làm biến đổi có chức CDV.<sup>167</sup> Một liều của vaccin tái tổ hợp trung gian mang CDV này cũng tạo bảo hộ được cho chó con 10 đến 12 tuần tuổi đối với bệnh lâm sàng, khi chúng được thử thách bằng virus có độc lực bằng cho phơi nhiễm đường mạch máu hay đường tiếp xúc với chó bị bệnh, lần lượt lúc 1 tuần hay 4 giờ, sau khi chủng ngừa vaccin.<sup>168</sup> Các kết quả của chuyển hóa vaccin trong chó được chủng ngừa bằng vaccin mang tái tổ hợp sau khi thử thách bằng virus có độc lực<sup>257</sup> cho thấy là miễn dịch không quét sạch (nonsterile immunity) đã được tạo ra tương tự như đối với vaccin sống đã làm biến đổi Onderstepoort (Onderstepoort MLV vaccin). Chó nuôi gia đình và chó nuôi trang trại đã có được các hàm lượng kháng thể bảo hộ đến 3 năm sau khi được chủng ngừa bằng vaccin thương mại tái tổ hợp CDV (xem phần Theo dõi kháng thể huyết thanh và Thời gian miễn dịch, ở phần dưới đây).<sup>169</sup>

## Các vaccin virus sống đã làm biến đổi (Modified Live Virus Vaccines)

Chủng ngừa bằng các vaccin MLV cho ra bảo hộ mạnh mẽ đối với bệnh nhiễm CDV. Miễn dịch tạo ra bởi vaccin không kéo dài như đáp ứng miễn dịch xảy ra sau khi bị nhiễm tự nhiên hay thực nghiệm bằng virus có độc lực. Tuy nhiên, dù cho có các biến đổi ở protein H của các dòng CDV hoang dã, nhưng ở đây không có khả năng là các dòng CDV có độc lực có thể vượt qua được miễn dịch chắc chắn của vaccin MLV. Không phải tất cả các vaccin MLV phòng bệnh sài sốt chó đều cho ra mức độ bảo hộ giống nhau.<sup>240</sup> Thông thường, gia tăng khả năng bảo hộ của vaccin cũng có nghĩa là phải gia tăng độc lực của vaccin. Không may là, hầu hết các vaccin đã có liên quan đến gây ra bệnh, nhất là ở một số loài ăn thịt hoang dã hay thú bị tổn hại miễn dịch.

Việc sử dụng các vaccin MLV đối với bệnh sài sốt chó dẫn đến vấn đề về tính ổn định và tính an toàn của vaccin. Hiệu quả và tính an toàn của việc chủng ngừa MLV phòng bệnh sài sốt chó cho những chó có hệ thống miễn dịch bị lỗi hỏng là một vấn đề. Không giống như virus có độc lực, bản thân MLV không thể hiện ức chế miễn dịch qua trung gian tế bào đến mức đo lường được. Tuy nhiên, khi CDV đã được kết hợp với các kháng nguyên CAV-1 hay CAV-2, đã xảy ra ức chế rõ rệt chuyển hóa của bạch cầu.<sup>115,228</sup> Mức độ nặng nề về lâm sàng của ức chế này là tự khởi và nhẹ.

Các virus MLV không chuyên đổi lại thành có độc lực trong các điều kiện tự nhiên, và không lây lan đến các chó khác. Tuy nhiên, khả năng chuyên đổi lại thành có độc lực đã được chứng minh trong thực nghiệm ở virus vaccin đã làm nhược độc, qua chuỗi cấy truyền từ chó sang chồn ferret hay qua các đại thực bào của phổi trong mô nuôi cấy. Có hai chủng chính của các vaccin MLV bệnh sài sốt. Dòng Onderstepoort được tạo thích nghi với phôi trứng gà và tế bào gà con. Dòng vaccin này có thể tạo ra các mức độ kháng thể thể dịch đo được thấp hơn<sup>216</sup> nhưng không gây bệnh sau khi chủng ngừa. Dòng Rockborn được làm thích nghi với tế bào của chó, nuôi cấy trong tế bào thận chó, tạo nên các hiệu giá kháng thể trung hòa cao hơn và cho bảo hộ lâu dài hơn. Dòng Snyder Hill không thể phân biệt được với dòng Rockborn. Không may là, dòng Rockborn đôi khi gây ra viêm não sau chủng ngừa ở chó và thường thấy nhiều hơn ở các loài thú ăn thịt ngoại lai. Gấu đỏ (red pandas: *Ailurus fulgens*), chồn chân đen (black-footed ferrets: *Mustela nigripes*), chồn Châu Âu (European mink: *Mustela lutreola*), cáo xám (gray foxes: *Urocyon cinereoargenteus*), và chó hoang Châu Phi (African wild dogs: *Lycaon pictus*) có miễn cảm cao đối với bệnh gây ra bởi vaccin của các vaccin MLV. Tuy nhiên, chủng ngừa cho bằng các dòng MLV khác cho thấy không có tác động rủi ro và cho ra bảo hộ đối với chó hoang Châu Phi, sư tử (*Panthera leo*), và chồn nuôi (domestic ferrets: *Mustela putorius furo*), trong khi vaccin bất hoạt không cho được đủ miễn dịch.<sup>154,308,319</sup> Bệnh sài sốt sau chủng ngừa vaccin có thể ngăn ngừa được ở chồn ferret hay các loài ăn thịt khác bằng cách sử dụng virus đã làm bất hoạt (inactivated virus) hay các vaccin trung gian mang tái tổ hợp (recombinant vector vaccines), so với sử dụng các vaccin cấy truyền qua tế bào của chó.<sup>143</sup> Một số ổ dịch viêm não sau chủng ngừa vaccin đã quan sát thấy trước kia có thể liên quan đến biến đổi gen hay tái tổ hợp của các dòng virus vaccin với các dòng virus gây nhiễm trong tự nhiên. Phân tích gen di truyền của một trong các dòng virus mục tiêu cho sản xuất vaccin đã thấy có một dòng gần với một chủng hoang dã.<sup>76</sup>

Một thực nghiệm sử dụng vaccin MLV đường xoang mũi, được chế tạo bằng chèn gen di truyền để sửa đổi protein L của enzyme trùng phân tử RNA theo RNA (RNA-dependent RNA polymerase).<sup>266</sup> Vaccin này tạo được bảo hộ cho chồn ferret đối với thử thách với virus hoang dã. Các vaccin thực nghiệm khác đã được phát triển để tạo bảo hộ cho các loài thú ăn thịt ngoại lai mà giảm được khả năng phát triển bệnh do vaccin.<sup>142,248</sup>

Viêm não đã được báo cáo ở chó sau khi chủng ngừa bằng vaccin MLV phòng bệnh sài sốt.<sup>63,179,206</sup> (xem phần Các biến chứng ở hệ thần kinh trung ương và Bệnh sài sốt chó trong Chương 100). Dòng virus Rockborn là nguyên nhân thường thấy nhất, mặc dù chúng thường cho ra bảo hộ rất mạnh đối với bệnh nhiễm. Các vaccin từ dòng Onderstepoort, mà đã được làm thích nghi với phôi trứng gà hay tế bào loài chim, có thể hiện là an toàn. Các vaccin tái tổ hợp trung gian mang là virus đậu (recombinant poxvirus-vectored vaccine) là an toàn

Chủng ngừa vaccin MLV cho chó mẹ trong khi đang đẻ con hay trong vài ngày đầu sau khi đẻ con đã dẫn đến bệnh nhiễm nặng nề, viêm não, cả ở các con của nó.<sup>45,186</sup> Người ta đã ước tính tỷ lệ xảy ra tình trạng này là 1/10.000 liều vaccin dòng Rockborn hay Snyder Hill, và 1/50.000 liều vaccin dòng Onderstepoort.<sup>257</sup> Viêm não tùy do vaccin CDV đã được ghi nhận ở chó con 3 tuần tuổi bị nhiễm cùng lúc với dòng độc lực của canine parvovirus; tuy nhiên, các phát hiện tương tự cũng đã được báo cáo ở chó con 11 đến 15 tuần tuổi.<sup>114</sup> Bệnh gây ra bởi vaccin CDV thường là viêm não, mặc dù tình trạng bị ức chế miễn dịch hay sơ sinh hay bị nhiễm trước khi đẻ ra có thể dẫn đến các thể hiện nặng nề hơn. Các dấu hiệu thần kinh điển hình xuất hiện lúc 3 đến 20 ngày<sup>63,65,318</sup> sau khi được cấp vaccin MLV phòng bệnh sài sốt. Các dấu hiệu lâm sàng là khác nhau, mà thường gồm đột ngột xuất hiện tình trạng “nhai kẹo cao su – chewing-gum” hay cử động trong hôn mê, liệt thân, liệt bốn chân và rối loạn tiền đình hay mất điều hòa cảm giác. Thể hôn mê thường tiến triển và khó kiểm soát

bằng các chất chống hôn mê. Thề mất điều hòa có thể tiến triển nặng, nhưng có thể cải thiện ở một số chó. Không giống như bệnh nhiễm mắc phải của virus có độc lực, các dấu hiệu thần kinh của bệnh do vaccin có thể ổn định, cải thiện hay mất đi theo thời gian hay bằng điều trị với thuốc kháng viêm hay điều trị hỗ trợ. Các bệnh tích trong hệ thần kinh trung ương có thể là đa điểm và điển hình liên quan đến chất xám hay chất trắng, mà thường nặng nề nhất ở vùng chất xám cầu nối với tủy sống (pontomedullary gray matter, xem phần Các phát hiện bệnh tích, trong chương này). Các phát hiện ở dịch não tủy là không phân biệt được với bệnh nhiễm do CDV có độc lực. Nếu đem phân lập, virus của vaccin có thể phân biệt được dễ dàng do cấy truyền được trong mô nuôi cấy (xem phần Phân lập virus, trong chương này) hay bằng phân tích gen di truyền với các khác biệt rất nhỏ ở gen N (xem Bảng Trang mạng 3-2).<sup>179,332</sup> Virus của vaccin nhân sao là không hoàn toàn do thể hiện của các RNA thông tin (mRNAs) cho protein, làm cho quá trình biên dịch protein bị giảm đi hay không thực hiện được.<sup>206</sup> Điều này làm cho việc nuôi cấy hay chứng minh virus bằng hóa học mô bào gặp khó khăn.



HÌNH. 3-14 Hình chiếu X quang chân trước của chó bị HOD liên quan đến vaccin. Phản ứng quanh máu xương có thể thấy ở mũi tên. (Hình chụp bởi Craig Greene © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc).

HOD và viêm da nổi mụn chó con (juvenile cellulitis) cũng đã có liên quan đến chủng ngừa vaccin sài sót chó ở chó con, chó choai (xem phần Vaccin liên quan đến Còi xương Triễn dưỡng đầu máu xương và Viêm da nổi mụn ở chó con, Chương 100).<sup>3,130,176,190</sup> Các dấu hiệu thường phát triển trong vòng 10 ngày sau khi chủng ngừa bằng vaccin MLV, trong khoảng thời gian từ 4 ngày đến 3 tuần. Tất cả các dòng MLV của vaccin đều có liên quan đến hình thái này. Các bệnh tích điển hình của HOD đã phát hiện thấy ở cổ xương (metaphyseal regions) của nhiều xương dài và đôi khi có ở các đốt xương ngón chân (Hình 3-14). Các bệnh tích này phải phân biệt với viêm màng xương ở cổ xương (metaphyseal osteomyelitis) do nhiễm vi khuẩn toàn thân ở chó con (xem các phần về Viêm màng xương do vi khuẩn ở cổ xương và Viêm màng xương tủy xương, Chương 85). Giống chó Weimaraners thường bị tình trạng này nhiều nhất, có thể do lỗi hồng miễn dịch (xem phần Lỗi hồng miễn dịch ở giống chó Weimaraners, Chương 94), và ở một số chó có liên quan đến giảm globulin huyết (hypoglobulinemia).<sup>3</sup> Các bất thường khác phát hiện thấy trong xét nghiệm bao gồm gia tăng hoạt tính của alkaline phosphatase trong huyết thanh và tăng bạch cầu trung tính trong máu (neutrophilic leukocytosis). Nhiều chó có các dấu hiệu toàn thân bao gồm gia tăng nhiệt độ trực tràng, bỏ ăn, miễn cưỡng di chuyển và tăng cảm giác ở chân (limb hyperesthesia), nhất là khi khám sờ nắn ở các xương dài. Ở một số chó, nhất là giống Weimaraners, các dấu hiệu đa

hệ thống của dạ dày ruột, hô hấp hay thần kinh đã được báo cáo. Điều trị bằng giới hạn hoạt động và dùng thuốc không có steroid làm giảm cảm giác (nonsteroidal analgesics) thường chỉ có được cải thiện tạm thời hay không có cải thiện, và việc áp dụng các liều glucocorticoid sử dụng cho kháng viêm đối với tình trạng ức chế miễn dịch thường cần kéo dài đến 1 tuần. Chó không được điều trị sớm có thể bị kéo dài tiến trình bệnh hay có các giai đoạn tái phát sau khi ngưng điều trị; điều trị phải kéo dài 4 đến 6 tuần cho những con thú này. Người ta khuyên nên sử dụng vaccin tái tổ hợp cho chó con giống Weimaraners, nhất là đối với dòng chó có khuynh hướng xảy ra bệnh này. Chủng ngừa về sau bằng vaccin MLV, sau khi phát triển đầy đủ xương dài, thì không gây ra các tình trạng bệnh này. Các nguyên nhân khác không do bị nhiễm của các bệnh tích HOD cũng có khả năng hiện diện. Bỏ sung dinh dưỡng quá mức cho giống chó to con cũng là nguyên nhân. Đôi khi bệnh viêm da nổi mụn ở chó con xảy ra ở chó già tuổi hơn mà không liên quan đến chủng ngừa vaccin.<sup>28</sup> Hơn nữa, mặc dù có liên quan đến chủng ngừa vaccin CDV bằng MLV, nhưng không có ghi nhận về HOD trong chó bị nhiễm tự nhiên.

### Các vaccin bệnh sởi (Measles Vaccines)

CDV và virus bệnh sởi của người có liên quan về gen di truyền, một thực nghiệm gây nhiễm cho chó bằng virus bệnh sởi đã tạo được bảo hộ cho chó đối với thử thách tiếp theo bằng CDV. Các hiệu giá kháng thể kháng virus bệnh sởi có tăng nhẹ sau khi chủng ngừa bằng virus sởi, tuy nhiên cho ra bảo hộ không đầy đủ. Miễn dịch qua trung gian tế bào và các yếu tố khác được cho là các thành phần chủ yếu liên quan đến đáp ứng tạo bảo hộ. Virus vaccin bệnh sởi gây ra bệnh nhiễm tự khỏi, không truyền lây trong hệ thống lâm ba của chó, và bệnh nhiễm này tương tự như ở vaccin CDV chứa MLV. Nguy cơ chuyển đổi trở lại độc lực là tối thiểu, giống như nguy cơ ở người, khi không tuân thủ tục chủng ngừa. Thú y viên chỉ được sử dụng những vaccin sởi đã được cấp phép sử dụng cho chó (không phải sản phẩm dùng cho người). Lượng kháng nguyên cao hơn trong các sản phẩm dành cho chó là cần thiết do bản chất không tương đồng của sản phẩm.

Về lý thuyết, chủng ngừa vaccin virus sởi tạo bảo hộ cho chó con đang có các hàm lượng cao của kháng thể mẹ truyền, đối với bệnh sởi. Vaccin này chỉ được sử dụng làm thay thế cho chủng ngừa lần đầu cho chó con 6 đến 12 tuần tuổi. Chó nhỏ hơn 6 tuần tuổi có các hàm lượng kháng thể mẹ truyền rất cao (hiệu giá kháng thể trung hòa trong huyết thanh cao hơn 300), nên không đáp ứng tốt đối với cả vaccin virus sởi lẫn vaccin virus sởi. Nếu chó con giống cái được chủng ngừa vaccin virus sởi lúc 12 tuần tuổi, chúng sẽ truyền kháng thể thụ động kháng virus sởi cho con của chúng, nhất là khi được phối giống ở chu kỳ động dục đầu tiên.

Miễn dịch đối với sởi chó có được do chủng ngừa vaccin virus sởi không chỉ là tạm thời, mà còn yếu hơn so với chủng ngừa vaccin sởi bằng MLV. Miễn dịch quét sạch không có được sau khi thử thách với CDV có độc lực. Chủng ngừa tiếp theo bằng vaccin virus sởi không có hiệu quả như ở lần đầu theo đường tiếp bắp thịt. Tuy nhiên, chó con trên 6 tuần tuổi được tạo miễn dịch bằng vaccin virus sởi có được bảo hộ trong vòng 72 giờ, khi thử thách bằng CDV, mặc dù không có gia tăng hiệu giá kháng thể kháng virus bệnh sởi.<sup>57</sup> Lúc bắt đầu một chuỗi chủng ngừa vaccin, vaccin virus sởi riêng lẻ hay kết hợp với vaccin virus sởi sẽ được sử dụng sau ít nhất hai lần chủng ngừa vaccin virus sởi, để tạo được miễn dịch đủ kéo dài ít nhất 12 tháng.

## Chủng ngừa không hiệu quả (Vaccine Failures)

Khả năng tồn tại của các vaccin bệnh sài sốt là yếu tố quan trọng đối với hiệu quả chủng ngừa. Các vaccin từ mô cấy virus đông khô (lyophilized tissue culture vaccines) bền bỉ đến 16 tháng trong điều kiện bảo quản lạnh (0°C to 4°C), 7 tuần ở 20°C, và 7 ngày khi phơi ra với ánh nắng ở 47°C. Khi đã pha, mô nuôi cấy của vaccin giữ được ổn định trong 3 ngày ở 4°C và 24 giờ ở 20°C. Vaccin phải sử dụng ngay khi đã pha để tiêm, hay phải giữ lạnh không quá 1 giờ nếu không sử dụng ngay.

Môi trường bất lợi có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của chó đối với vaccin bệnh sài sốt. Âm độ môi trường cao (85% đến 90%) và các nhiệt độ cao làm cho chó có nhiệt độ trực tràng trung bình 39,8° C (103,6°F) có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch sau khi chủng ngừa vaccin bệnh sài sốt.<sup>114</sup>

Chó đã được gây mê (anesthesia, với sử dụng barbiturate để duy trì gây mê) và đang trong giải phẫu, đã được nghiên cứu về đáp ứng của chúng đối với chủng ngừa vaccin sài sốt.<sup>114</sup> Đáp ứng kháng thể thể dịch đối với vaccin không thể hiện hồi phục như bình thường, mặc dù không thực hiện các nghiên cứu thử thách. Xảy ra một số ức chế ở tế bào lâm ba máu ngoại biên trong phản ứng với ngưng kết tổ thực vật phytohemagglutinin.

Điều trị bằng glucocorticoid ở các liều ức chế miễn dịch trong 3 tuần không gây ức chế đáp ứng miễn dịch thể bình thường đối với vaccin bệnh sài sốt, mặc dù chó được điều trị đã có những đáp ứng bị ức chế đối với kích thích ngưng kết tổ thực vật ở các tế bào lâm ba.<sup>114</sup> Những chó này cũng sống sót sau khi thử thách bằng CDV có độc lực.

Nhiễm cùng lúc với parvovirus đã có nghi ngờ gây giảm đáp ứng kháng thể với chủng ngừa vaccin bệnh sài sốt. Việc chủng ngừa cùng lúc với vaccin phòng bệnh do parvovirus đã có nghi ngờ gây ức chế đáp ứng của chó con với bệnh nhiễm CDV, mặc dù chưa có đủ dữ liệu chứng minh; phát hiện này chưa được chứng minh ở những chó già tuổi hơn.<sup>114</sup> (xem Chương 100 để biết thêm nội dung về cản trở miễn dịch do parvovirus ở chó đối với chủng ngừa vaccin bệnh sài sốt).

Trôi dạt kháng nguyên (antigenic drift) ở các dòng CDV hoang dã gây ra các ổ dịch sài sốt ở chó nhà và các quần thể thú hoang dã. Các nghiên cứu huyết thanh học đối với các kháng nguyên protein H đã xác nhận các khác biệt về các thể hiện bề mặt kháng nguyên (epitopes), giống như ở các kết quả phân tích gen di truyền.<sup>129</sup> Hầu hết các dòng virus có trong các vaccin lưu hành trên thế giới là được phân lập từ Mỹ trong những năm 1930 đến 1950, và các dòng này có gen di truyền khác với các dòng phân lập được hiện tại.<sup>149</sup> Mức độ bảo hộ của các vaccin này đối với các ổ dịch hiện nay thì chưa rõ; tuy nhiên, chủng ngừa khác loại (heterotypic vaccination) bằng cả virus sởi lẫn virus rinderpest ít có liên quan, đều cho ra phần nào bảo hộ. Do đó, không có khả năng về các vaccin CDV hiện tại là hoàn toàn không có hiệu quả. Không may là các chương trình chủng ngừa hiện tại, với các tần suất thấp, sử dụng các vaccin tạo bảo hộ kém, trùng lặp về tần suất chủng ngừa nhắc lại, và sự hiện diện của số lượng lớn các cá thể không chủng ngừa vaccin, có miễn cảm cao, trong các quần thể chó, có thể góp phần cho các ổ dịch đã được báo cáo. Ở Mỹ, một ổ dịch đã có liên quan đến phơi nhiễm của chó với chồn raccoon hoang dã bắt về nuôi chung.<sup>159</sup> Các ổ dịch ở Châu Âu đã có liên quan đến giảm quần thể có miễn dịch, do trùng lặp về kết hợp chủng ngừa nhắc lại, với sử dụng vaccin CDV đã làm nuôi bằng phôi trứng gà, là loại tạo miễn dịch kém hơn so với các vaccin nuôi bằng tế bào nuôi.<sup>85</sup> Quần thể có miễn dịch thấp hơn 70% tổng đàn thường phát dịch, khả năng chuyển đổi của một số virus vaccin sài sốt thành có độc lực đã gây phát

dịch.<sup>241</sup> Các ổ dịch đã xảy ra ở những thú nuôi chung với chó, mà không được chủng ngừa vaccin MLV ngay khi đưa về và trước khi có phơi nhiễm với quần thể đã bị dịch. Bệnh nhiễm đã gia tăng trong đàn chó nuôi do đó bị bệnh lâm sàng mà không được cách ly với những chó còn lại.<sup>103</sup>

Phổ ký chủ rộng rãi tạo thành các nguồn tàng trữ tiềm năng làm cho việc thanh toán bệnh này là khó khăn. Một số biện pháp đã được nghiên cứu để giúp kiểm soát bệnh trong các loài ăn thịt. Đầu tiên phải cố gắng để đạt được tỷ lệ tiêm phòng cao nhất có thể trong chó nuôi, nhất là ở những vùng mà chúng có sống chung hay sống gần với các quần thể thú hoang dã. Sử dụng các vaccin mạnh nhất có thể mà không gây ra bệnh do vaccin. Việc sử dụng các chế phẩm tái tổ hợp phải được xem xét cho các loài ăn thịt ngoại lai có miễn cảm cao với các dòng virus vaccin. Không may là thời gian miễn dịch ngắn của các chế phẩm này dẫn đến phải thường xuyên chủng ngừa nhắc lại, liên quan đến việc phải dùng thuốc gây mê để bắt giữ thú. Có thể là sau khi được phơi nhiễm với các chế phẩm ít hay không có độc lực, thì các con thú này sẽ có khả năng chịu đựng tốt hơn với chủng ngừa bằng một số chế phẩm có độc lực cao hơn. Cần có nghiên cứu để chứng minh khả năng này. Do phát triển phổ ký chủ của CDV, phơi nhiễm đến một dòng virus vaccin có thể dẫn đến một dạng dịch giống như do virus hoang dã có độc lực. Cần xem xét đến chủng ngừa các loài thú hoang dã bắt về và chăn thả.

### Theo dõi kháng thể trong huyết thanh và thời gian miễn dịch

Miễn dịch của các vaccin MLV phòng bệnh sài sốt thường kéo dài trên 1 năm, mặc dù nhân vaccin khuyến chủng ngừa hàng năm cho chó. Hiệp hội Dược Thú y Mỹ (American Veterinary Medical Association) và Hiệp hội Phòng khám Thú y Mỹ (American Animal Hospital Association) đã khuyến chủng ngừa nhắc lại 3 năm sau khi đã thực hiện một chuỗi chủng ngừa ban đầu và nhắc lại vào 1 năm sau. Thú y viên phải quyết định có hay không tần suất chủng ngừa dày hơn, dựa vào các xét về tình trạng con thú và môi trường. Các hiệu giá kháng thể trung hòa trong huyết thanh giúp quyết định chính xác hơn, hiệu giá kháng thể trung hòa trong huyết thanh cao hơn hay bằng 100 được cho là tạo bảo hộ, khi chó được nhận kháng thể mẹ truyền. Hiệu giá kháng thể trung hòa trong huyết thanh từ 20 được cho là tạo bảo hộ, khi đo lường đáp ứng với vaccin. Các phương pháp ELISA xét nghiệm protein tái tổ hợp đã được phát triển để đo lường các hiệu giá kháng thể đối với bệnh sài sốt, giúp chẩn đoán lâm sàng hay đo lường mức độ bảo hộ sau chủng ngừa vaccin.<sup>170,171</sup> Các bộ kit ELISA sẵn có cho các phòng khám sử dụng để xác định đáp ứng kháng thể này (xem Phụ lục Trang mạng 6).<sup>314</sup> Trong các nghiên cứu ở chó mang đến các phòng khám để chủng ngừa vaccin, các hiệu giá kháng thể đã bị giảm theo lứa tuổi. Thông thường, những chó được chủng ngừa theo các khoảng cách 3 năm hay lâu hơn thường bị cạn kiệt kháng thể.<sup>41,188,215,220,257</sup> Dựa vào dữ liệu về thử thách, thời gian miễn dịch của các vaccin bệnh sài sốt có thể giới hạn từ ít nhất 3 năm đến 7 năm (xem phần Thời gian miễn dịch và Các nghiên cứu thử thách, trong Chương 100).<sup>257</sup>

### Kiểm soát môi trường

CDV rất nhạy cảm với các chất sát trùng thông thường. Các con thú bị nhiễm là nguồn chủ yếu chứa virus, do vậy chúng cần được cách ly với những con còn khỏe mạnh. Chó thường thải tiết virus theo các chất tiết trong 1 đến 2 tuần sau khi phát bệnh cấp tính toàn thân. Những chó hồi phục sau bệnh toàn thân hay chó phát triển các dấu hiệu thần kinh về sau (mà không bệnh toàn thân) có thể vẫn còn thải tiết virus.

## VẤN ĐỀ ĐỐI VỚI SỨC KHỎE CỘNG ĐỒNG

CDV có liên quan gần với virus bệnh sởi (measles virus). Cả hai loại virus này đều có sinh bệnh học giống nhau trong ký chủ tương ứng, nhưng CDV có hướng thần kinh hơn so với virus bệnh sởi. Viêm xơ não bán cấp tính (subacute sclerosing panencephalitis – SSPE), là một dạng viêm não ở người do bệnh nhiễm một loại virus sởi có lỗi di truyền. SSPE và ODE, một dạng rất hiếm ở hệ thần kinh trung ương của bệnh sởi, có các bệnh tích giống nhau, với bong tróc lan tràn ở vỏ bao thần kinh (diffuse demyelination), tăng sinh tế bào tua nổi sởi thần kinh (glial proliferation), và các bệnh tích khác đặc trưng của viêm não mãn tính không sinh mù. Viêm não mãn tính bong tróc vỏ bao thần kinh thường thấy hơn ở bệnh sởi có sinh bệnh học rất giống với viêm đa điểm màng cứng (multiple sclerosis – MS) ở người, mà cũng có đặc điểm là viêm bong tróc vỏ bao thần kinh đa điểm. Ngược lại với SSPE, nguyên nhân của MS vẫn chưa được rõ, nhưng không có bằng chứng chứng minh liên quan đến virus bệnh sởi hay CDV.<sup>133</sup> Bằng chứng về vai trò của CDV làm nguyên nhân của MS là gián tiếp, và dữ liệu nghiên cứu xác minh trường hợp có liên quan đã cho thấy bằng chứng này là kém thuyết phục.<sup>133</sup> Bệnh sởi ở người và có thể là những bệnh khác do paramyxovirus vẫn còn có nghi ngờ liên quan đến MS, nhưng một số mầm bệnh khác như các herpesviruses cũng đã có liên quan.<sup>252</sup> Hơn nữa, tỷ lệ MS đã không giảm đi từ trước năm 1960, mặc dù đã giảm nhiều trường hợp bệnh sởi và bệnh sởi bằng các vaccin có hiệu quả.

Một số dữ liệu cho thấy bệnh Paget, một rối loạn viêm xương ở người, có thể có liên quan đến CDV do phơi nhiễm với chó. Bệnh Paget là một bệnh mãn tính dẫn đến dần dần hủy hoại, tái cơ cấu và làm biến dạng xương. Các bằng chứng cho thấy là bệnh có thể do nhiễm paramyxovirus mãn tính ở các tế bào tiêu xương (osteoclasts). Nhân và sinh chất của các tế bào thực bào tiêu xóp xương (pagetic osteoclasts) có chứa các thể vùi giống như virus. Hồng cầu và các tế bào tiêu xương ở các bệnh nhân bệnh Paget có thể hiện mRNA của paramyxovirus.<sup>237</sup> Áp dụng lai ghép tại phòng thí nghiệm (in situ hybridization), các kết chuỗi gne di truyền của CDV đã phát hiện thấy trong xương của 63,5% bệnh nhân Paget chưa được điều trị.<sup>55,109-111</sup> Trong một nghiên cứu lai ghép ở phòng thí nghiệm, RNA của CDV đã phát hiện được trong 100% bệnh tích của các bệnh nhân xóp xương (pagetic patients) nhưng không có mẫu đối chứng, bao gồm không liên quan đến các vị trí của xóp xương, xương bình thường, và đang diễn ra tái cấu trúc xương.<sup>191</sup> Phần không thực chất trong các báo cáo có thể liên quan đến các độ nhạy và tính đặc hiệu khác nhau của các xét nghiệm được áp dụng.<sup>233</sup> CDV đã cho thấy có nhân sao ở ngoại môi trường, trong các tế bào gốc sinh tế bào tiêu xương (osteoclast precursors) của người.<sup>261</sup> Chủ một con chó đã bị bệnh thấy có liên quan nhiều đến bệnh Paget, nhưng mối liên quan gián tiếp này là rõ ràng với bằng chứng liên quan về bệnh Paget với những chủ của chó và chim. Các nghiên cứu khác liên quan đến các paramyxoviruses khác, như các biến thể của virus sởi.<sup>47,238,247,268</sup> Cho đến khi những virus này đã được phân lập và phân tích kết chuỗi đầy đủ, vai trò của CDV trong những bệnh nhiễm này, vẫn còn chưa được rõ.