

## PATOBIOLOGIA DE LA FIEBRE AFTOSA EN BOVINOS. REVISION

*John W. McVicar\**

### INTRODUCCION

En esta presentación revisaré la patobiología de la fiebre aftosa, tema que desde hace mucho tiempo ha sido objeto de trabajo para una gran cantidad de investigadores. Limitaré esta revisión a la especie bovina, porque la mayor parte de las investigaciones del trabajo ha sido realizada en esta especie. Aunque han sido descritas algunas semejanzas en otros rumiantes, no podemos afirmar que el proceso debe ser idéntico. Por ejemplo, informaciones recientes sobre trabajos realizados en cerdos, señalan nuevas diferencias entre la enfermedad en estos animales y en bovinos.

En esta publicación estamos utilizando los datos obtenidos en trabajos de otros investigadores, pero en beneficio de la brevedad y claridad, la mayoría de los nombres será omitida, aunque se pueden hallar en la bibliografía, que servirá de ayuda para quien desee ampliar el tema. Tres revisiones, realizadas por colegas británicos, nos fueron muy útiles y merecen ser destacadas: la de Hyslop (22) sobre epizootiología, la de Burrows (5) sobre primeras etapas de la infección vírica, y la de Sellers (31) sobre aspectos cuantitativos de la diseminación vírica. Sería una grave omisión no mencionar la excelente contribución de un colega alemán, Korn (23) quien, en 1957, publicó un trabajo en el que informa los sitios donde se producen las primeras multiplicaciones del virus y describe los cambios histopatológicos del tracto respiratorio superior; él llegó a la conclusión de que el sitio primario de multiplicación vírica es principalmente la membrana mucosa de los pasajes nasales donde

los virus se multiplican durante el estado previrémico, cuando las lesiones orales clásicas todavía no son detectables ni macroscópica ni microscópicamente. Esta idea está en contradicción con el concepto antiguo de que el virus de la fiebre aftosa entraba a través del epitelio de la boca donde producía vesículas que eran seguidas por viremia y lesiones secundarias en otros sitios de predilección. La hipótesis de Korn puede ser modificada a la luz de trabajos recientes, pero su idea de la infección por intermedio del aire forma la base de mucho de lo que sigue.

### I. Ubicación del virus en la naturaleza

Antes de discutir las puertas de entrada habituales del virus es conveniente mencionar donde se ubica generalmente en el medio ambiente. La saliva (20), las heces (4), la leche (4,18), los mocos vaginal y uretral (4) y el semen (9) han demostrado contener virus durante el período prodrómico. Generalmente mayores cantidades de virus se encuentran en esas áreas (6,9,18,27,30) durante el período estado de la enfermedad; y a esa lista debe agregarse la orina (9), el contenido nasal (30), el epitelio y el líquido de las vesículas. La posibilidad de la infección a través del aire había sido considerada antes de los experimentos de Korn, pero el virus no había sido transmitido de bovino a bovino por este método bajo condiciones controladas hasta 1950, y no fue informada sino 10 años más tarde (13). Desde entonces, el virus ha sido detectado en el aire que rodea bovinos enfermos (21) y en estudios posteriores, en el aire que rodea

---

\*Del Centro de Enfermedades de Animales de Plum Island, Servicio de Investigaciones en Agricultura, Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América, Greenport, Nueva York 11944, EUA.

“La mención de productos de marca registrada o patente no significa que el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América garantiza o auspicia su utilización y no implica su aprobación ni la exclusión de otros productos que también pueden ser adecuados”.

bovinos, cerdos y ovejas antes de observarse signos clínicos (33). Una serie de estudios sobre contenido de virus en el aire y su capacidad potencial de transmitir la enfermedad ha sido publicada (31).

## II. Puertas de entrada

Es lógico que los animales pueden ser expuestos a virus que provienen de una gran variedad de fuentes. Además existen varias puertas de entrada posibles. La excelente revisión de Sellers (31) sobre este tema puede ser resumida en la forma siguiente: experimentalmente, el epitelio de la lengua es susceptible a la infección por inoculación de mínimas cantidades de virus. Sucesivamente, mayores cantidades de virus son necesarias para infectar por vía intramuscular, subcutánea, traqueal, conjuntival, peritoneal, venosa, nasal, mamaria, uterina u oral. Sellers también resume datos que llevan a la conclusión de que es muy probable que el virus existente en el aire cause infección en condiciones naturales. Sin embargo, no debemos descartar todas las otras fuentes. Animales con soluciones de continuidad en el epitelio de la boca pueden infectarse directamente por la ingestión de materiales contaminados con virus; por lo contrario, los animales que no tienen abrasiones epiteliales son relativamente refractarios a la infección por esta vía (31). Una cantidad de virus tan pequeña como 100 unidades formadoras de placas (ufp), vertido en el saco conjuntival (38) o instilado por vía intranasal infecta al bovino (41). El hecho de que cabras que amamantan cabritos infectados pueden tener virus en la leche antes y en mayor cantidad que en la sangre, sugiere que la ruta de infección sea la vía mamaria (26). El semen proveniente de toros infectados contiene virus (9,32), y se han infectado vaquillonas experimentalmente por inseminación artificial con ese semen (9). El virus contenido en las secreciones vaginales de hembras infectadas (4) presumiblemente podría infectar toros, pero esto todavía no ha sido demostrado experimentalmente.

El virus puede utilizar cualquiera o todas las vías de infección mencionadas anteriormente pero ahora es ampliamente aceptado que, en el bovino, la puerta de entrada más usual es el tracto respiratorio. Si hiciéramos una analogía con lo que

ocurre en la especie humana (33), aproximadamente 90% del virus contenido en el aire que rodea animales infectados está asociado con partículas de un tamaño tal que le permitiría alojarse en el tracto respiratorio superior o en los bronquios. Ha sido demostrada la multiplicación de virus en el tracto respiratorio superior después de vaporizar por vía intranasal suspensiones de virus en animales susceptibles (23), así como también por instilación de suspensiones de virus en animales susceptibles inmunizados y hasta recuperados (24,41). El 10% restante de virus contenido en el aire puede llegar a los alvéolos pulmonares del animal receptor (33). Experimentalmente el virus se multiplica en tejido pulmonar (11), pero tal vez sea de mayor importancia la evidencia de que el virus que llega a los alvéolos puede pasar enseguida a la corriente circulatoria (39). Entonces el virus es distribuido por todo el organismo; algunas partículas llegan a sitios adecuados para su multiplicación mientras que otras son rápidamente eliminadas por los mecanismos de defensa naturales (40).

## III. Lugares de multiplicación

El propósito de estudios recientes en el Centro de Enfermedades de Animales de Plum Island fue el de determinar los lugares iniciales de multiplicación vírica. Los bovinos fueron sacrificados en períodos variables después de la exposición a un animal infectado. Se tomaron muestras con hisopos de algodón de áreas seleccionadas de los tractos respiratorio y digestivo. También se tomaron muestras de tejidos de esos mismos lugares y de otros más.

En la primera serie de experimentos, 9 bovinos se expusieron al animal infectado durante 19 a 48 horas. Tres bovinos mostraron varias muestras de algodón positivas, principalmente las provenientes de la vía digestiva superior, pero todas las muestras de tejido fueron negativas. En uno de estos 3 animales se demostró viremia. Los restantes, que fueron expuestos por más tiempo, tuvieron mayor cantidad de muestras de tejidos positivas, especialmente en los epitelios de predilección y en los tejidos linfoides. Hubo más muestras positivas en el tracto digestivo que en el tracto respiratorio. Solamente 2 animales que tenían alto título de virus en

la sangre demostraron tener virus en las muestras de algodón retiradas de la mucosa nasal, observación ésta que no concuerda con los experimentos de Korn (23). La experiencia de Korn difiere sin embargo de la nuestra, en que él infectó los animales frotándoles la boca o el morro o vaporizando el morro con la suspensión vírica. En experimentos anteriores nosotros habíamos inoculado bovinos por vía intranasal con  $10^7$  ufp de virus y matado y retirado muestras a intervalos de 1 hora. Aquí, como en las experiencias de Korn, las muestras de algodón retiradas de la mucosa nasal fueron positivas, lo que indica que la infección puede producirse cuando el virus se aloja en la mucosa nasal.

Como muy posiblemente, en los animales expuestos al contacto, el virus se disemina por la vía sanguínea a lugares donde se multiplica tempranamente (39), los animales de la serie siguiente fueron inoculados por vía intravenosa. La semejanza en la recuperación de virus en este grupo y en el grupo de los animales infectados por contacto fue sorprendente. La mayoría de los tejidos infectados correspondía al tracto digestivo o a los tejidos linfoides y solamente en animales sacrificados 6 días después de la inoculación la infección fue detectada en la piel y en varios órganos internos.

Es interesante la aparición temprana de virus en las muestras de algodón retiradas de la boca de los animales en contacto y de los animales expuestos por vía intravenosa. Previamente, nosotros habíamos observado títulos de virus relativamente altos en el líquido esófago-faríngeo (EF) de los animales expuestos por contacto, antes del comienzo del crecimiento continuo de virus en la faringe (39). Una posible explicación para este hecho sería el atrapamiento del virus del aire por el mucus respiratorio. Durante este mismo estudio observamos que se detectaba virus en el líquido EF inmediatamente después de la inoculación intravenosa de cantidades relativamente grandes de virus. Hay también un informe sobre la aparición de virus en muestras EF de animales dentro de las 4 horas de la inoculación de virus en la glándula mamaria (6). Aparentemente el virus puede entrar y salir de la circulación con bastante facilidad aunque no se conoce bien el mecanismo exacto de ese fenómeno.

Evidentemente, el virus puede llegar a todas las partes del organismo y se puede multiplicar en

muchos sitios. Títulos relativamente altos han sido hallados en los nódulos linfáticos (8). Después de inoculación experimental en la lengua, se ha detectado virus en los nódulos linfáticos de la cabeza hasta 4 horas antes de ser detectado en los nódulos del cuerpo. La conclusión fue de que si hay multiplicación vírica en los nódulos linfáticos debe ser escasa, ya que los títulos en la sangre son usualmente más altos que los obtenidos en los nódulos linfáticos. El virus se multiplica en la glándula mamaria después de una exposición por contacto y aparece virus en la leche antes de la aparición de los signos clínicos (6). El virus se multiplica probablemente en la glándula pituitaria (29). También se multiplica en el páncreas de los bovinos y se sugiere la hipótesis de que esa multiplicación conduciría a la desaparición de las células beta y al desarrollo de un síndrome tipo diabético (2). Se ha encontrado virus en los riñones de bovinos recuperados aún después de la aparición de los anticuerpos circulatorios (19). Se han encontrado altos títulos de virus en la piel de bovinos infectados, aún en áreas donde no habían lesiones anatómicas (14). El virus también se multiplica en el tejido muscular, especialmente en el músculo cardíaco (28).

#### IV. Papel de infecciones concurrentes

Un virus que se multiplica en tantos lugares tiene que llegar a sitios donde otros agentes víricos podrían ser encontrados. El papel de infecciones víricas concurrentes no ha sido completamente aclarado hasta ahora, pero algunas observaciones se han realizado en ese sentido. Bovinos inoculados con mezcla de 6 tipos de virus han desarrollado anticuerpos para todos mientras que sólo un tipo fue aislado de lesiones y otro u otros dos aparecieron en la sangre (7). Bovinos infectados con virus tipo A y luego re infectados con tipo O produjeron virus con características de ambos tipos (12). Bovinos pre-inoculados con enterovirus bovino, inoculados 2 meses después con virus de la fiebre aftosa por vía intranasal, desarrollaron una fiebre aftosa de características benignas (15). Estudios *in vitro* han mostrado que cultivos de células infectadas con enterovirus bovino y virus de la fiebre aftosa produjeron partículas de virus

"transcapsidadas" conteniendo ácido ribonucleico de virus de fiebre aftosa y cápsula proteica de enterovirus bovino (42). La observación de infección latente de virus de la fiebre aftosa ha conducido a la hipótesis de que partículas similares "transcapsidadas" existen en la naturaleza como resultado de la exposición de bovinos infectados con enterovirus bovino a bajos niveles de virus de la fiebre aftosa (17).

En estudios no publicados del Centro de Enfermedades de Animales de Plum Island, en bovinos vacunados por vía intranasal con virus infectantes modificados de la rinotraqueitis bovina (IRB) e inoculados después por vía intranasal con virus de la fiebre aftosa, la aparición de signos clínicos de fiebre aftosa fue retardada. Se presume que la demora fue debido al interferón inducido por la vacuna IRB. En experimentos posteriores, bovinos infectados con virus de la fiebre aftosa que quedaron en estado de portadores fueron después infectados con virus virulento de IRB y esos animales no transmitieron virus aftoso a bovinos susceptibles en contacto (25). Al contrario, el virus de la fiebre aftosa se volvió rápidamente indetectable.

#### V. Patología

Hay pocos informes sobre modificaciones de los tejidos resultantes de la multiplicación del virus de la fiebre aftosa. Se ha descrito el desarrollo de lesiones en el epitelio de la lengua y de las patas (35). Esas lesiones se caracterizan como necrosis de las células del estrato espinoso que conduce al edema intercelular y, a menudo, a la separación de las capas superficiales para formar la vesícula. En algunas lesiones, esas capas no se separan; el líquido vesicular escapa a través de grietas de la capa córnea y se desarrolla una lesión necrótica seca. Hay también descripciones de lesiones degenerativas macro y microscópicas del tejido muscular (28). Otros investigadores han descrito lesiones, generalmente degenerativas, en varios órganos internos, pero su relación específica con el virus aftoso no siempre es clara (3,34). En lo que hay general acuerdo es que las lesiones, especialmente las lesiones macroscópicas, frecuentemente son observadas en los tejidos sometidos a intensa actividad o a traumas (28,35,36).

Se han descrito microlesiones en la piel (Gailiunas, P., comunicación personal) y en otros lugares, pero son a menudo descritas como secundarias. Korn (23) describió lesiones microscópicas en la mucosa nasal; estas lesiones fueron caracterizadas por vacuolización, descamación y degeneración edematosa con infiltración leucocitaria. Sin embargo, afirmó que se pueden ver lesiones similares en animales no expuestos al virus de la fiebre aftosa y por tanto no se puede establecer una relación causal.

#### VI. Puertas de salida

Las puertas de salida naturales del virus incluyen todas las localizaciones de las cuales o a través de las cuales, material de lesiones o secreciones conteniendo virus pueden salir del animal infectado. Tal vez el menos manifiesto pero más importante medio de escape de virus sea el aerosol exhalado antes y durante la enfermedad clínica. El virus impregna el aire y contamina los alrededores y en esa forma establece condiciones que colocan al animal en contacto, en un ambiente altamente infeccioso. El pico de mayor contagiosidad se alcanza cuando el animal eliminador de virus está desarrollando signos clínicos, y cae rápidamente 4-5 días más tarde aunque las lesiones externas en ese momento todavía sean muy evidentes (16).

#### VII. Persistencia de la infección

La persistencia de la infección es considerada una secuela natural de la fiebre aftosa en rumiantes y conduce al llamado estado de portador. La transmisión de la infección por los portadores no ha sido probada hasta ahora, en condiciones controladas de laboratorio, pero muchas evidencias circunstanciales de campo muestran que realmente existe (37). Además, informes relacionados con la persistencia del virus en portadores indican algunas localizaciones de virus no muy evidentes. Se ha informado la presencia de virus en la sangre de animales recuperados hasta varios meses después de la infección. Algunos investigadores recuperaron virus de los eritrocitos (10) y otros del plasma (43). También se recuperó virus de la orina de animales convalecientes desde mucho tiempo (43).

También se ha informado recuperación de virus modificado (lapinizado) de la sangre, médula ósea, piel, páncreas, riñón y amígdalas de bovinos 20-62 días después de vacunación (1).

### VIII. Resumen

La discusión precedente sobre fiebre aftosa indica algunas de las características del virus que lo muestran como un parásito bien adaptado. Indudablemente, la diversidad de puertas de entrada y de salida, los numerosos tejidos en los cuales se multiplica y el vasto espectro de las manifestaciones clínicas contribuyen para que su control no

sea fácil. El virus puede infectar fácilmente epitelio con soluciones de continuidad; puede entrar a la circulación sanguínea a través de los alvéolos pulmonares y de allí llegar a numerosos sitios de multiplicación; puede establecerse localmente hasta en tejidos de huéspedes considerados inmunes, o puede permanecer latente por largos períodos. Una vez establecido, el virus puede causar enfermedad clínica evidente o puede permanecer inadvertido sin producir enfermedad. Los rumiantes, por lo menos, frecuentemente quedan infectados por largos períodos. Esas características hacen más comprensible la persistencia de la enfermedad en el mundo.

### REFERENCIAS

1. AUGÉ DE MELLO, P.; HONIGMAN, M.N.; FERNANDES, V. Supervivencia en bovinos del virus modificado de la fiebre aftosa. *Bull. Off. int. Epizoot.* 65: 2091-2106, 1966.
2. BARBONI, E.; MANOCCHIO, L. Severe diffuse changes in pancreas with disappearance of B cells. *Arch. Vet. Italiano* 13: 477, 1962.
3. BHALLA, R.C.; SHARMA, G.L. Pathogenesis of foot-and-mouth disease in endocrine glands of experimentally infected goats. *Indian J. Vet. Sci.* 37: 287-297, 1967.
4. BURROWS, R. Excretion of foot-and-mouth disease virus prior to the development of lesions. *Vet. Rec.* 82: 387-388, 1968.
5. BURROWS, R. Early stages of virus infection studies *in vivo* and *in vitro*. Twenty-second symposium of the society for general microbiology, Imperial College, London (1972) Cambridge Univ. Press 303-332.
6. BURROWS, R.; MANN, J.A.; GREIG, A.; CHAPMAN, W.G.; GOODRIDGE, D. The growth and persistence of foot-and-mouth disease virus in the bovine mammary gland. *J. Hyg. (Camb.)* 69: 307-321, 1971.
7. COTTRAL, G.E.; GAILIUNAS, P. Experimental multiple infection of animals with foot-and-mouth disease virus. *U.S. Animal Health Assoc. Proc.* 75: 441-465, 1971.
8. COTTRAL, G.E.; GAILIUNAS, P.; CAMPION, R.L. Detection of foot-and-mouth disease virus in lymph nodes of cattle throughout course of infection. *U.S. Livestock Sanitary Assoc. Proc.* 67: 463-472, 1963.
9. COTTRAL, G.E.; GAILIUNAS, P.; COX, B.F. Foot-and-mouth disease virus in semen of bulls and its transmission by artificial insemination. *Arch. ges. Virusforsch.* 23: 362-377, 1968.
10. EPIFANOV, G.F.; SHALASHOV, L.V. Duration of retention of virus in the blood of animal which have recovered from foot-and-mouth disease. *Veterinariya, Moscow* 3: 34-35, 1968.
11. ESKILDSEN, M.K. Experimental pulmonary foot-and-mouth disease infection of cattle. Europe Comm. Contr. FMD Rep. Meet. Res. Group. Standing Tech. Comm., Lindholm, Denmark, Rome, FAO UN 124 pp, 1969.
12. FELLOWES, O.N.; SUTMÖLLER, P. Foot-and-mouth disease virus biological characteristics of virus from bovine carriers. *Arch. ges. Virusforsch.* 30: 173-180, 1970.
13. FOGEDBY, E.G.; MALMQUIST, W.A.; OSTEEN, O.L.; JOHNSON, M.L. Air-borne transmission foot-and-mouth disease virus. *Nord. Vet. Med.* 12: 490-498, 1960.
14. GAILIUNAS, P.; COTTRAL, G.E. Presence and persistence of foot-and-mouth disease virus in bovine skin. *J. Bacteriol.* 91: 2333-2338, 1966.
15. GRAVES, J.H.; MCVICAR, J.W.; SUTMÖLLER, P. The spectrum of clinical foot-and-mouth disease in steers. *U.S. Animal Health Assoc. Proc.* 74: 199-207, 1970.

16. GRAVES, J.H.; MCVICAR, J.W.; SUTMÖLLER, P.; TRAUTMAN, R. Contact transmission of foot-and-mouth disease from infected to susceptible cattle. *J. Infect. Dis.* 123 (4): 386-391, 1971.
17. GRAVES, J.H.; MCVICAR, J.W.; SUTMÖLLER, P.; TRAUTMAN, R.; WAGNER, G.G. Latent viral infection in transmission of foot-and-mouth disease by contact between infected and susceptible cattle. *J. Infect. Dis.* 124: (3): 270-276, 1971.
18. HEDGER, R.S. Foot-and-mouth disease virus in milk: An epidemiological study. *Vet. Rec.* 87: 180-188, 1970.
19. HESS, W.R.; BACHRACH, H.L.; CALLIS, J.J. Persistence of foot-and-mouth disease virus in bovine kidneys and blood as related to the occurrence of antibodies. *Am. J. Vet. Res.* 21: 1104-1108, 1960.
20. HYSLOP, N. ST. G. Secretion of foot-and-mouth disease virus and antibody in the saliva of infected and immunized cattle. *J. Comp. Pathol.* 75: 111-117, 1965.
21. HYSLOP, N. ST. G. Air-borne infection with the virus of foot-and-mouth disease. *J. Comp. Pathol.* 75: 119-126, 1965.
22. HYSLOP, N. ST. G. The epizootiology and epidemiology of foot-and-mouth disease. *Advn. Vet. Sci. Comp. Med.* 14: 261-307, 1970.
23. KORN, G. Experimentelle untersuchungen zum virusnachweis im inkubationsstadium der maul-und-klauenseuche und zu ihrer pathogenese. *Arch. Exp. Veterinärmed.* 11: 637-649, 1957.
24. MCVICAR, J.W.; SUTMÖLLER, P. Growth of foot-and-mouth disease virus in the upper respiratory tract of non-immunized, vaccinated, and recovered cattle after intranasal inoculation. *J. Hyg. (Camb.)* 76: 467-481, 1976.
25. MCVICAR, J.W.; MCKERCHER, P.D.; GRAVES, J.H. The influence of infectious bovine rhinotracheitis virus on the foot-and-mouth disease carrier state. *U.S. Animal Health Assoc. Proc.* 80: 254-261, 1977.
26. MCVICAR, J.W.; SUTMÖLLER, P. Foot-and-mouth disease in sheep and goats: Early virus growth in the pharynx and udder. *U.S. Animal Health Assoc. Proc.* 76: 194-199, 1972.
27. PARKER, J. Presence and inactivation of foot-and-mouth disease virus in animal feces. *Vet. Rec.* 19: 659-662, 1971.
28. POTEI, K. Recent results in the area of the experimental pathology of foot-and-mouth disease. *Monatsh. Veterinärmed.* 13: 401-405, 1958.
29. SCOTT, F.W.; COTTRAL, G.E.; GAILIUNAS, P. Presence of foot-and-mouth disease virus in the pituitary and central nervous system of experimentally infected cattle. *U.S. Livestock Sanitary Assoc. Proc.* 69: 67-75, 1965.
30. SCOTT, F.W.; COTTRAL, G.E.; GAILIUNAS, P. Persistence of foot-and-mouth disease virus in external lesions and saliva of experimentally infected cattle. *Am. J. Vet. Res.* 27: 1531-1536, 1966.
31. SELLERS, R.F. Quantitative aspects of the spread of foot-and-mouth disease. *Vet. Bull.* 41: 431-439, 1971.
32. SELLERS, R.F.; BURROWS, R.; MANN, J.A.; DAWE, P. Recovery of virus from bulls affected with foot-and-mouth disease. *Vet. Rec.* 83: 303, 1968.
33. SELLERS, R.F.; PARKER, J. Air-borne excretion of foot-and-mouth disease virus. *J. Hyg. (Camb.)* 67: 671-677, 1969.
34. SHUBIN, V.A. Pathomorphology of malignant foot-and-mouth disease of lambs. *Veterinarij.* 24: 87-92, 1961.
35. SEIBOLD, H.R. A revised concept of the lingual lesions in cattle with foot-and-mouth disease. *Am. J. Vet. Res.* 24: 1123-1130, 1963.
36. SKINNER, H.H.; KNIGHT, E.H. Environmental factors influencing the response of guinea pigs to modified strains of foot-and-mouth disease virus. *Bull. Off. int. Epizoot.* 61: 1523-1543, 1964.
37. SUTMÖLLER, P.; COTTRAL, G.E.; MCVICAR, J.W. A review of the carrier state in foot-and-mouth disease. *U.S. Livestock Sanitary Assoc. Proc.* 71: 386-395, 1967.
38. SUTMÖLLER, P.; MCVICAR, J.W. Foot-and-mouth disease: Growth of virus after conjunctival inoculation of cattle. *Arch. ges. Virusforsch.* 43: 284-287, 1973.
39. SUTMÖLLER, P.; MCVICAR, J.W. Pathogenesis of foot-and-mouth disease: The lung as an additional portal of entry of the virus. *J. Hyg. (Camb.)* 77 (2): 235-243, 1976.
40. SUTMÖLLER, P.; MCVICAR, J.W. Pathogenesis of foot-and-mouth disease: Clearance of the virus from the circulation of cattle and goats during experimental viremia. *J. Hyg. (Camb.)* 77 (2): 245-253, 1976.
41. SUTMÖLLER, P.; MCVICAR, J.W.; COTTRAL, G.E. The epizootiological importance of foot-and-mouth disease carriers. I. Experimentally produced foot-and-mouth disease carriers in susceptible and immune cattle. *Arch. ges. Virusforsch.* 23: 227-235, 1968.

- 
42. TRAUTMAN, R.; SUTMOLLER, P. Detection and properties of a genomic masked viral particle consisting of foot-and-mouth disease virus nucleic acid in bovine enterovirus protein capsid. *Virology* 44: 537-543, 1971.
43. WALDMAN, O.; TRAUTWEIN, K.; PYL, F. Die persistenz des mauß und klauenseuche virus im korper durch geseuchter tiere und seine ausscheidung. *Zentralblatt. f. Bakt. Par. U. Infekkr.* 121: 19-32, 1931.