

Actualización sobre Anaplasmosis bovina

Revisión de literatura

Frank Harry Suárez S. ¹ - DMV Esp, PhD
Juan David Córdoba P. ² - DMV, Esp, MSc
Gabriel Andrés Pinilla P. ³ - Est. MV

Generalidades

La anaplasmosis es una enfermedad infecciosa del ganado causada por varias especies de bacterias intracelulares de origen rickettsial llamadas Anaplasma (VCE, 2009), dentro de las cuales se encuentra el *Anaplasma marginale* y el *Anaplasma centrale*, este último asociado a infecciones benignas. *Anaplasma marginale* es responsable de casi todas las presentaciones clínicas de esta enfermedad; se han incluido recientemente dentro del género Anaplasma, el *Anaplasma phagocytophilum* y el *Anaplasma bovis*, que también infectan al ganado, pero no se asocian con la enfermedad clínica (OIE, 2015). El anaplasma en bovinos es un hemotrópico relacionado con enfermedades transmitidas por garrapatas, principalmente *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Jonsson, *et al.*, 2008). Esta enfermedad causa pérdidas económicas considerables tanto en la industria láctea, como en la de carne de res en todo el mundo (Kocan *et al.*, 2003).

Introducción

*Esta enfermedad se reporta en varios países en los cuales se han realizado diversos estudios de prevalencia de anaplasmosis bovina, como es el caso de India, donde se realizó un estudio por Vetrivel y colaboradores en el 2017, donde se usaron 60 de ganaderías afectadas por este hemotrópico, obteniendo como resultado de prevalencia, un 36.6% en animales entre 3 a 5 años; en hembras fue de 29.7%; en bovinos resultado de cruces con raza Holstein Frisian fue de 32.4%; en época de verano fue de 35.2% y en animales que no se utilizaron acaricidas fue de 33.6%. En un estudio en Bangladesh, la prevalencia más alta (34.19%) se reportó en el ganado mayor de 3 años de edad, y la prevalencia fue mayor en las hembras (28.88%) que en los machos (19.20%). Todos los bovinos cruzados mostraron mayor prevalencia que el ganado local. La prevalencia fue mayor en la estación lluviosa (30.68%) en relación con la temporada de verano (27.50%) e invierno (15.15%) (Shariful *et al.*, 2014). En otro estudio realizado en Uganda reportan una de prevalencia de anaplasmosis en bovinos de 1.6% (Weny *et al.*, 2017). En Pakistán se encontró una seroprevalencia de anaplasmosis en bovinos de 30.55% (Khan *et al.*, 2016). En Madagascar se reportó la presencia de Anaplasma en 59.8% de 214 muestras de sangre de ganado Cebú y en 62.3% de 1822 garrapatas evaluadas por RT-PCR (Pothmann *et al.*, 2016). Y finalmente un estudio en Texas, Estados Unidos, reporta que en las muestras de sangre de 11 producciones bovinas analizadas para Anaplasma marginale por medio de los métodos RT-qPCR y cELISA, resultaron en una prevalencia entre 82% y 88% (Hairgrove *et al.*, 2015).*

*En Colombia, Jaimes-Dueñez *et al.* (2017), reportaron que en 464 muestras de sangre analizadas de ganado (226 de Antioquia y 238 de Arauca), el método de análisis de gotas de sangre identificó la presencia de Anaplasma spp en 98 (21.1%) de las muestras, mientras que por métodos moleculares se identificó al agente en 275 (59.3%) de las muestras. Otro estudio realizado en el Departamento de Córdoba-Colombia en 131 bovinos Gyr puros de cuatro ganaderías, por medio de análisis de gotas de sangre y tinción de Wright, se encontró el parásito en 27 (20.61) de las muestras (Blanco-Martínez *et al.*, 2016). Benavidez-Ortiz & Polanco-Palencia (2017), reportaron en el municipio de Puerto Rico (Meta) que para A. marginale, de 11 neonatos muestreados, 6 (54,6%) eran positivos; de 114 terneros entre 2 a 5 meses, 106 (93%) positivos; de 69 terneros, 65 (94.2%) positivos; de 26 destetos, 25 (96,2%) positivos y de 52 animales de levante, 51 (98,1%) positivos para este agente. El mismo*

estudio reportó en la Macarena (Meta) que en 146 terneros entre 2 a 5 meses de edad, 134 (91.8%) fueron positivos; de 110 terneros entre 6 y 8 meses, 104 (94.5%) positivos; de 51 destetos, un total de 48 (94.1%) positivos y de 15 de levante, el 100% positivos.

Etiología

El organismo se clasifica en el género *Anaplasma*, perteneciente a la familia Anaplasmataceae del orden Rickettsiales (OIE, 2015). El género *Anaplasma* es uno de los cuatro géneros distintos en la familia Anaplasmataceae, que son patógenos intracelulares obligados vectorizados por garrapatas y se encuentran exclusivamente dentro de vacuolas parasitóforas en el citoplasma de la célula huésped. La reclasificación del orden Rickettsiales, en 2001 amplió el género *Anaplasma*, que anteriormente contenía patógenos que eran específicos del huésped para rumiantes (*A. marginale*, *A. centrale* y *A. ovis*); al agregar *A. phagocytophilum*, una unificación de tres organismos previamente clasificados como *Ehrlichia* (*E. equi*, *E. phagocytophila* y el agente anónimo de ehrlichiosis granulocítica humana). También se incluyó en el género *Anaplasma* a *A. bovis* (anteriormente *E. bovis*), *A. platys* (anteriormente *E. platys*) y *Aegyptianella pullorum*. A pesar de la relación genómica de los organismos reagrupados, muchos aspectos de su biología son diversos, incluida su especificidad de hospedador, preferencias de células hospedadoras, proteínas principales de superficie (MSP) y el tipo de garrapatas como vectores (Kocan *et al.*, 2015). Dentro de las cepas de *A. marginale* se encuentran la St Maries con 1,197,687 bp de longitud (Brayton *et al.*, 2005). Otras cepas son la Florida, Illinois, Virginia (Stich *et al.*, 2004) y la Venezolana (Giardina, Aso & Bretaña, 1993).

Fisiopatología

Una vez transmitido el *A. marginale* por el vector, los eritrocitos son el único sitio de infección en bovinos (Kocan *et al.*, 2010), generando una propagación del mismo al sistema reticuloendotelial, caracterizándose por producir inclusiones de membrana que contienen de 4 a 8 rickettsias y llegando a parasitar 70% o más eritrocitos en una infección aguda (Richey, 1981). El periodo de incubación varía con la dosis infectiva, de 7 a 60 días, con un promedio de 28 (Kocan *et al.*, 2010). En el periodo prepatente se presentan altos niveles de bacteremia (109/mL) durante una infección aguda, y se mantiene en niveles de 106/mL durante una infección persistente a largo plazo (Han *et al.*,

2008). Los eritrocitos infectados son fagocitados por las células reticuloendoteliales y se produce una anemia de moderada a severa, caracterizada por no presentar ni hemoglobinemia ni hemoglobinuria (Kocan *et al.*, 2010). La afinidad del *A. marginale* por los eritrocitos en bovinos ocurre debido a que estos poseen componentes específicos de superficie y que funcionan como receptores de adhesión para el parásito, interactuando con adhesinas del *A. marginale*, por hemaglutinación (McGarey *et al.*, 1994). La forma en la que el *A. marginale* penetra al eritrocito se debe a una invaginación de la membrana, resultando en una vacuola parasitófora, en la cual se replica. Esta vacuola forma un apéndice de inclusión en la cara citoplasmática eritrocítica de la membrana vacuolar y contiene componentes del *A. marginale* y filamentos de actina de la célula. El apéndice asociado a *A. marginale* se ensambla en la superficie vacuolar externa. Las proteínas asociadas con el apéndice de inclusión deben secretarse a través de la membrana de la bacteria y la membrana de la vacuola parasitófora (Stich *et al.*, 2004).

Los eritrocitos que se encargan de transportar O₂ y CO₂, dentro de sus procesos metabólicos realizan glicolisis para proveer energía a la célula y modular la función de la hemoglobina, dando como resultado la producción de ATP, Ácido difosfoglicerido (DPG), NADH (por reducción del NAD) (entre otros), teniendo en cuenta que estos elementos, más el NADPH y el fosforibosil pirofosfato, cumplen un importante rol en la supervivencia y multiplicación de *A. marginale* (Mandelblum & Ysern-Caldentey, 1984).

El *A. marginale* altera la actividad de la fosfofructoquinasa dentro de los procesos metabólicos de los eritrocitos y además reduce las concentraciones de ATP intracelular (Kocan *et al.*, 2010), teniendo en cuenta que las Rickettsias no pueden generar suficiente ATP endógeno para mantener sus requerimientos funcionales (Weiss, 1973).

Una vez el agente se ha replicado dentro de la vacuola parasitófora, procede a salir del eritrocito, alterando la membrana de estas células (Giardina *et al.*, 1983), en particular las proteínas y glicoproteínas de membrana durante la exosistosis (Nordelo & Caldentey, 1982). Durante la exosistosis no ocurre hemólisis

intravascular, pero sí la eritrofagocitosis extravascular, teniendo en cuenta los cambios estructurales y las alteraciones bioquímicas de la membrana, generándose una respuesta autoinmune con estimulación de la eritrofagocitosis, a partir del reconocimiento de epítopes localizados en la membrana celular y de epítopes en el parásito (Jaswal *et al.*, 2013).

Signos

Los signos que se desarrollan a partir de la infección con *A. marginale* incluyen fiebre, pérdida de peso, abortos, letargia, ictericia y muerte en animales mayores de 2 años (Ristic, 1977), anemia, constipación, debilidad, depresión, dificultad respiratoria, en algunos la orina se torna oscura por pigmentos biliares, y finalmente la muerte (Jaswal *et al.*, 2013).

Lesiones

Dentro de las lesiones producidas en esta enfermedad, se mencionan los cambios degenerativos en diferentes órganos por hipoxia debido a la anemia, y otros cambios por reacciones inmunológicas producidas por el parásito (anticuerpos antieritrocíticos) (Jaswal *et al.*, 2013), esplenomegalia, pulmones con congestión, hemorragia, edema y enfisema, hepatomegalia y engrosamiento del conducto biliar (Egbe-Nwiyi *et al.*, 1997; Jaswal *et al.*, 2013), vesícula biliar distendida y con bilis oscura, y fetos muertos por privación de oxígeno (De-Whittier *et al.*, 2007)

Diagnóstico

La prueba estándar de oro consiste en la subinoculación de eritrocitos infectados con *A. marginale* en animales susceptibles esplenectomizados. Sin embargo, este procedimiento no es práctico en las pruebas de rutina por la manipulación quirúrgica que conlleva y porque proporciona poca información sobre los niveles de parasitemia (Visser & Ambrosio, 1987).

Para examen microscópico, las muestras de ganado vivo deben incluir frotis de sangre, la cual debe ser obtenida con anticoagulante. Los frotis de sangre secados al aire se pueden mantener satisfactoriamente a temperatura ambiente durante una semana. La muestra de sangre con anticoagulante debe mantenerse y transferirse a 4 °C, a menos que pueda llegar al

laboratorio en unas pocas horas. A diferencia de *Babesia bovis*, *A. marginale* no se acumula en los capilares, por lo que la extracción de sangre de la yugular u otro vaso grande es satisfactoria. Los frotis de sangre pueden teñirse con tinción de Giemsa al 10% durante 30 minutos aproximadamente, tras fijarse durante 1 minuto con metanol absoluto (OIE, 2015).

Las técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) también son utilizadas para el diagnóstico de *A. marginale*, basado en la evaluación cuantitativa del gen *msp5* por PCR-tiempo real (Corona & Martínez, 2011; Bacanelli *et al.*, 2014), evaluación de los genes *msp4* (Jifei *et al.*, 2015), e identificación molecular a partir de la secuenciación de los fragmentos 16S ribosomales del agente (Tana-Hernández *et al.*, 2017).

Otras pruebas diagnósticas incluyen el "ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas o ELISA" indirecto (Torres 2015), utilizando la *msp5* recombinante como antígeno (Eleizalde *et al.*, 2007).

Tratamiento

La utilización de oxitetraciclina y diminazene en el campo se ha recomendado para el tratamiento de anaplasmosis, babesiosis y tripanosomosis; este se recomienda cuando el diagnóstico diferencial no es posible; este le proporciona al profesional un

amplio espectro de acción y seguridad terapéutica mientras se logra el diagnóstico definitivo (Benavidez-Ortiz, Vizcaíno-Gerds, Polanco-Palencia, Mestra-Pineda & Betancur-Hurtado, 2012). Se debe considerar la especificidad del fármaco a utilizar, ya diagnosticado el agente etiológico (Bolívar-Sánchez & Pérez-Depablos, 2017).

El tratamiento recomendado para la anaplasmosis bovina es la antibioticoterapia. En presentaciones agudas puede ser necesaria una terapia de apoyo para aumentar las posibilidades de supervivencia; esto va a depender del hematocrito que posea el animal. Si éste se encuentra por debajo del 12%, la transfusión de sangre es una herramienta útil para prevenir la muerte. Si el resultado se encuentra por debajo del 8%, es muy probable que esto ocurra (Watson & Morris, 2015).

Una vez transmitido el A. marginale por el vector, los eritrocitos son el único sitio de infección en bovinos, generando una propagación del mismo al sistema reticuloendotelial.

En la anaplasmosis aguda es eficaz la oxitetraciclina a dosis de 11 mg/Kg IV cada 24 horas durante 3 a 5 días. Una o dos administraciones IM de 20 mg/Kg de oxitetraciclina de acción prolongada a intervalos de 72 horas, constituye también un tratamiento eficaz. Además del tratamiento antibiótico, es importante el tratamiento de soporte; si el hematocrito es menor del 12%, puede estar indicada la transfusión de sangre completa para evitar la muerte y acortar el periodo de convalecencia; suelen administrarse 4 a 8 litros de sangre completa a un animal adulto (Smith, 2010).

El tratamiento con dipropionato imidocarb ha demostrado ser exitoso contra enfermedades hemolíticas como la anaplasmosis, que requieren sólo una dosis para detener los signos clínicos. Sin embargo, este fármaco provoca muchos efectos secundarios como salivación, lagrimeo, taquipnea, taquicardia y dolor en el sitio de la inyección, como resultado de la acumulación masiva de acetilcolina, pero son riesgos que se deben tomar a la hora de decidir eliminar el agente que es la causa de que el pronóstico sea de reservado a malo y el deterioro del animal (Doyle *et al.*, 2016). En un estudio descriptivo realizado por (Muñoz-Guarnizo & Ayora-Fernández, 2015) reportan que el 57% de los ganaderos encuestados usa tetraciclinas para el tratamiento de la enfermedad; el 39% utiliza combinaciones de tetraciclinas + diminazene y el 4% utiliza otros productos farmacológicos.

La Organización Mundial de Sanidad Animal ha propuesto que la enrofloxacin, el imidocarb y la oxitetraciclina, se deben utilizar para eliminación de las infecciones persistentes por *A. marginale* en el ganado (Lopo *et al.*, 2016). Las tetraciclinas (clortetraciclina y oxitetraciclina), son los únicos fármacos aprobados como eficaces para el tratamiento de anaplasmosis bovina. Su uso en la fase aguda impide que el ciclo de vida parasitaria continúe y así reduce la crisis. Actúan de manera más eficaz y más rápidamente cuando se administra mediante inyección, en lugar que por vía oral (Andrews, Blowey, Boyd & Eddy, 2004).

Control y prevención

Luego de haberse confirmado el primer diagnóstico, se debe prevenir un brote tratando los animales afectados y separando los animales sanos. Este diagnóstico se puede realizar por medio de pruebas de serología para estimar los animales infectados (Rojas Triviño, 2011; Cora-Ibarra, Odriozola & Chiapparrone, 2015).

Los principales métodos de control de las enfermedades causadas por hemotrópicos, incluyen la reduc-

ción de los vectores de la enfermedad (ectoparásitos), pero esto no controla por completo el problema. El ganado susceptible debe separarse de otros bovinos portadores, los cuales podrían ser sacrificados para evitar la diseminación de la enfermedad (Andrews, Blowey, Boyd & Eddy, 2004).

Por décadas, el control parasitario de la población de garrapatas se restringió al uso de químicos para el control de parásitos, y en el caso de garrapatas, en la mayoría de países de la región. Por lo general se encuentran los siguientes grupos químicos: organofosforados y carbamatos, piretroides, fenilpirazolonas, amitraz (formamidinas), inhibidores de quitina, lactonas macrocíclicas (ivermectinas). Se debe aclarar que este tipo de compuestos no se consideran acaricidas, sino coadyuvantes en el control; se trata de compuestos llamados endectocidas (Rodríguez-Vivas, *et al.*, 2006; Benavides-Ortiz *et al.*, 2016).

Rodríguez-Vivas, *et al.* (2014) en su publicación sobre control de garrapatas, mencionan que cuentan con cuatro grupos de agentes biológicos potenciales, los cuales al igual que los químicos naturales, están en proceso de investigación. Estos grupos incluyen los hongos entomopatógenos, las bacterias, los nemátodos entomopatógenos y las hormigas reguladoras.

Como tratamiento también se puede hablar de vacunas contra garrapatas. Una cantidad importante de recursos y esfuerzos se han derivado para el desarrollo y evaluación de vacunas eficaces para el control parasitario, pero la tarea no ha sido sencilla debido a la complejidad de mecanismos relacionados con la respuesta inmune individual, y a la diferente capacidad de respuesta de la población de animales (Nari, Eddi, Martins & Benavides, 2003). El uso de animales resistentes a garrapatas a la hora de establecer un programa de selección de animales, es un elemento útil a tener en cuenta para su incorporación, considerando que esto reducirá número de parásitos, limitando las consecuencias de estos sobre la producción y la disminución de la contaminación de los potreros (Nari, Eddi, Martins & Benavides, 2003).

La vacunación para *A. marginale* puede ser otro método de control de la enfermedad. En algunas vacunas, en donde se estudiaron unas proteínas del *Anaplasma spp*, las cuales después de purificadas, se emplearon de forma individual en ensayos de vacunación en ganado, generando una inmunidad protectora contra desafíos homólogos (Ferreira & Martinez, 2017).

Conclusiones

En las infecciones por *A. marginale* y *Babesia spp*, muchas veces la anemia no es evidente con la valoración clínica, probablemente por la aparición de infecciones subclínicas o inaparentes. Dado este escenario, es importante efectuar junto a la valoración microbiológica, una valoración hematológica mediante diferentes indicadores. Debido a las similitudes clínicas y epidemiológicas y la prontitud de un tratamiento, generalmente en campo no se realiza una valoración diferencial ante la sospecha del complejo. Sin embargo, es conveniente acompañar el diagnóstico etiológico con otras estimaciones en laboratorio, con el fin de tomar medidas de control y prevención adecuadas.

Bibliografía

1. Andrews, A., Blowey, R., Boyd, H., & Eddy, R. (2004). Bovine medicine diseases and husbandry of cattle. Garsington Road, Oxford: Blackwell science Ltd.
2. Bacanelli G.M., Ramos C.A.N., Araújo F.R. (2014). Molecular diagnosis of *Anaplasma marginale* in cattle: quantitative evaluation of a real-time PCR (Polymerase Chain Reaction) based on msp5 gene. Pesquisa Veterinária Brasileira, 34(1), 29-33. <https://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2014000100005>
3. Benavides Ortiz, E., Vizcaíno Gerdtz, O., Polanco Palencia, N., Mestra Pineda, A., & Betancur Hurtado, O. J. (2012). Therapeutic effect of an anaplasmodic and anti-protozoa product against the blood parasites of cattle. Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia, 7 (1): 33 - 48.
4. Benavides Ortiz, E., Romero-Prada, J., & Villamil-Jiménez, L. (2016). Las garrapatas del ganado bovino y los agentes de enfermedad que transmiten en escenarios epidemiológicos de cambio climático: Guía para el manejo de garrapatas y adaptación al cambio climático. San Jose, Costa Rica: Universidad de La Salle - IICA.
5. Benavides-Ortiz E, Polanco-Palencia N. (2017). Epidemiología de hemoparásitos y endoparásitos en bovinos de zonas de reconversión ganadera en La Macarena (Meta, Colombia). Rev. Med. Vet. ISSN 0122-9354 ISSNe 2389-8526: Bogotá (Colombia), 34 (suplemento): 115-136.
6. Blanco-Martínez R., Cardona-Álvarez J., Vargas-Viloria M. (2016). Prevalencia de parásitos hematrópicos endoglobulares en bovinos gyr puros en Córdoba, Colombia. Rev. Med. Vet. ISSN 0122-9354 ISSNe 2389-8526: Bogotá (Colombia) 31: 67-74.
7. Bolívar-Sánchez, A.M., & Pérez-Depablos, C.L. (2017). Confirmación microbiológica y evaluación hematológica para *Anaplasma marginale* y *Babesia spp*. en ganadería bovina de altura en los andes venezolanos. Rev. Med. Vet. 34 supl.1.
8. Brayton K.A., Kappmeyer L.S., Herndon D.R., Dark M.J., Tibbals D.L., Palmer G.H., McGuire T.C., Knowles D.P. Jr. (2005). Complete genome sequencing of *Anaplasma marginale* reveals that the surface is skewed to two superfamilies of outer membrane proteins. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 18;102(3):844-9.
9. Cora Ibarra, J. F., Odriozola, E., & Chiapparrone, M. L. (2015). Anaplasmosis bovina en provincia de Buenos Aires. Descripción de un caso clínico. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Veterinarias UNCPBA.
10. Corona B., & Martínez S. (2011). DETECCIÓN DE *Anaplasma marginale* en bovinos, mediante la amplificación por PCR del gen msp5. Revista de Salud Animal, 33(1), 24-31. Recuperado en 06 de febrero de 2018, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2011000100004&lng=es&tng=es.
11. De-Whittier D., Currin N., Currin J. (2007). Anaplasmosis in Beef Cattle. Blacksburg: Virginia Tech Cooperative Extension; pp. 400–465.
12. Doyle R., Fritzen A., Bottari N., Alves M., Da Silva A., Morsch V., . . . Da Silva A. (2016). Imidocarb dipropionate in the treatment of *Anaplasma marginale* in cattle: Effects on enzymes of the antioxidant, cholinergic, and adenosinergic systems. Microbial Pathogenesis 97: 226 - 230.
13. Egbe-Nwiyi T.N., Salako M.A., Otukonyong E.E. (1997). Observations on naturally occurring bovine anaplasmosis in arid zone of North-Eastern Nigeria: prevalence, haematological and pathological changes. Stud Res Vet Med, 5: 95–99.
14. Eleizalde M., Caballero H., & Reyna-Bello A. (2007). Evaluación y mejoramiento del ensayo Inmunoenzimático (Elisa) para el diagnóstico de la Anaplasmosis Bovina, utilizando la Msp5 Recombinante como antígeno.. Revista Científica, 17(4), 349-356. Recuperado en 06 de febrero de 2018, de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-22592007000400006&lng=es&tng=en.
15. Ferreira J., & Martínez J.C. (2017). Antígenos subdominantes de *Anaplasma marginale*: Nuevos Candidatos Vacunales Contra la Anaplasmosis Bovina. Rev. Fac. Cienc. Vet. 58(1).
16. Jifei Y., Youquan L., Zhijie L., Junlong L., Qingli N., Qiaoyun R., Ze Ch., Guiquan G., Jianxun L., & Hong Y. (2015). Molecular detection and characterization of *Anaplasma spp*. in sheep and cattle from Xinjiang, northwest China. Yang et al. Parasites & Vectors, 8:108 DOI 10.1186/s13071-015-0727-3.
17. Giardina S., ASO P.M., Bretaña A. (1993). Antigen recognition on *Anaplasma marginale* and bovine erythrocytes: an electron microscopy study. Veterinary Immunology and Immunopathology 38(1-2):183-91.
18. Hairgrove T., Schroeder M.E., Budke C.M., Rodgers S., Chung Ch., Ueti M.W., Bounpheng M.A. (2015). Molecular and serological in-herd prevalence of *Anaplasma marginale* infection in Texas cattle. Preventive Veterinary Medicine 119(1–2): 1-9
19. Han S., Norimine J., Palmer G.H., Mwangi W., Lahmers K.K., Brown W.C. (2008). Rapid deletion of antigen-specific CD4+ T cells following infection represents a strategy of immune evasion and persistence for *Anaplasma marginale*. J Immunol, 1; 181(11): 7759.