



REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria
E-ISSN: 1695-7504
redvet@veterinaria.org
Veterinaria Organización
España

Chamizo Pestana, Elpidio G.
Leucosis Bovina Enzootica: Revisión
REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, vol. VI, núm. 7, julio, 2005, pp. 1-25
Veterinaria Organización
Málaga, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63612652016>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Leucosis Bovina Enzoótica: Revisión (Enzootic Bovine Leukosis: A review)



Dr. Elpidio G. Chamizo Pestana. Profesor de Patología,
Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Agraria de La Habana

Contacto: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/curriculum/elnegro>

SUMARIO

La leucosis bovina enzoótica, **LBE** es una enfermedad infecciosa con un carácter linfoproliferativo que afecta a las células de la línea "**B**" y se caracteriza por presentar una forma tumoral: linfoma maligno, **LM** o linfosarcoma, **LS**; una forma con linfocitosis persistente, **LP** y puede considerarse también una forma en la cual los animales tienen anticuerpos **anti-VLB** sin **LP** ni **LS**. La etiología es viral, un retrovirus perteneciente a la familia **Retroviridae** es el causante de la enfermedad, la infección en el animal tiene un carácter persistente. El signo o síntoma más específico y frecuente de **LBE**, es el agrandamiento bilateral más o menos simétrico de los ganglios linfáticos explorables. La ocurrencia de **LP** en animales de un rebaño es un criterio para sospechar la presencia de la infección por **VLB**. Los ganglios linfáticos siempre van a estar afectados en los casos de **LS**, producto de la infección por **VLB**, aunque existen variables en cuanto a la extensión de afectación. Otros órganos no linfoides como el corazón y el abomaso, presentan una alta frecuencia de afectación por las lesiones neoplásicas producto de la infección por **VLB**. Las neoplasias presentes en casos de **LBE** están compuestas por linfocitos de la línea "**B**", en diferentes fases de desarrollo. La transmisión de **VLB** de un animal a otro puede efectuarse en forma vertical (de madre a hijo) u horizontal (de animal a animal), aunque esta última predomina sobre la primera. El factor de riesgo mayor para la presentación de **LBE** es la presencia de la infección por **VLB** en los animales, aunque las prácticas de manejo pueden incidir decisivamente en la prevalencia de la enfermedad. Existen varios métodos de diagnóstico para demostrar la infección por **VLB**, pero los métodos serológicos son más factibles, en particular **AGID**. El impacto económico de la infección por **VLB**, incluye las pérdidas por casos clínicos de linfosarcoma y los efectos de la infección subclínica en la producción de leche y la segregación prematura de los animales, pero el impacto mayor lo tiene en el comercio internacional.

ABSTRACT

Enzootic bovine leucosis, **EBL**, is an infectious disease with a lymphoproliferative character, which affects the "**B**" cells and is characterized by a tumoral form (lymphosarcoma or lymphoma), a form with persistent lymphocytosis, and a form in which the animal have **anti-BLV** antibodies, without persistent lymphocytosis, neither lymphosarcoma. The etiology is a retrovirus belonging to the *Retroviridae* family, and the animal' infection, is characterized for its persistency. The more frequent clinical sign is the bilateral, more or less symmetrical enlargement of the superficial lymph nodes. The occurrence of persistent lymphocytosis is a criterion to be suspicious of the **BLV** infection. Lymph nodes always are affected in cases of lymphosarcoma, due to the infection by **BLV**, although, there are variables with regard to the extension of the tumoral lesions. In

BLV infected cattle, non lymphoid organs like heart and abomasum, presented a high frequency of neoplastic lesions. Neoplasm observed in cases of **EBL**, are composed of B-lymphocytes in different development stages. The transmission of **BLV** could be done in a vertical (from mother to offspring) or horizontal (from animal to animal), although the later predominates. The major risk factor for the presentation of **EBL** is the presence of infected animals in the herd, but the management and handling procedures could be decisive in the prevalence of the infection. Various diagnostic methods exists to demonstrate the infection by **BLV**, but serological methods are more feasible, particularly **AGID**. The economical impact of **BLV** infection, include the losses due to the clinical lymphosarcoma cases, and the effects of sub clinical infection in milk production, and the premature culling of the animals, but the major impact is on the international trade.

DEFINICIONES

La leucosis bovina enzootica, **LBE** (4) es una enfermedad infecciosa producida por un retrovirus (5, 23, 59, 86) virus de la leucemia bovina, **VLB** (33) que afecta las células de la línea linfoide, linfocitos "**B**", (8, 16, 63, 103). Es una enfermedad linfoproliferativa y se caracteriza por presentar una forma tumoral: linfosarcoma (**LS**), linfoma maligno (**LM**) (21, 61), una forma denominada linfocitosis persistente **LP**, en la cual se observa un incremento sostenido del número absoluto de linfocitos en la corriente sanguínea (73, 90) y puede considerarse también una forma en la cual los animales tienen anticuerpos **anti-VLB** sin linfocitosis persistente, ni lesiones tumorales (13, 67)

La forma tumoral o linfosarcoma aparece en general en los animales mayores de dos años y más frecuentemente en las edades de **5 a 8** años. Esta forma de la enfermedad se desarrolla cada año en **0,5 al 1,0 %** de los animales infectados en el rebaño y evoluciona rápidamente hacia la muerte (73, 97).

La linfocitosis persistente ha sido definida por el **Comité Internacional de Leucosis Bovina (1968)** como "un incremento en el número absoluto de linfocitos de tres o

más desviaciones estándar sobre la media normal determinada para la raza respectiva y el grupo etario de animales en un rebaño libre de leucosis. Este concepto debe ser aplicado al incremento de linfocitos circulantes que persisten por más de tres meses (73).

La forma de **LBE** en la cual se detecta en sangre la presencia de anticuerpos anti **VLB**, sin linfocitosis persistente, ni lesiones tumorales es de importancia en la epidemiología de la enfermedad por ser animales subclínicos que representan riesgo de transmisión a otros animales (13, 14).

La **LBE** presenta una distribución mundial y los países con mayor prevalencia son: **Venezuela 49 %; Japón 44% y Filipinas 32%**. En estudios realizados en **Florida** se reportó una prevalencia de **48%** en ganado lechero y **7%** en ganado productor de carne. Otros estudios indican que existe una predisposición del **25,5%** en animales mayores de dos años y un **12,6%** en menores de dos años (36). En estudios realizados en México, particularmente en **Baja California**, se encontró una prevalencia de **32%** (83).

IMPACTO ECONOMICO

Se han realizado varios estimados acerca del impacto económico de la infección por **VLB** en la industria lechera de **Norte América** (96). Las pérdidas monetarias totales en **U.S.A.**, se plantearon en alrededor de **7 millones de dólares** (88). El daño económico directo se ha atribuido a los decomisos en el rastro de los cadáveres con tumores linfoides, estimado entre **2 y 17 por 10 000** en ganado de engorda y ganado de leche respectivamente (96). La mayor tasa de decomisos por linfosarcoma en ganado de leche se ha atribuido a la mayor prevalencia de la infección por **VLB** en hatos lecheros. Se han observado tasas de decomisos por linfosarcoma en ganado de leche entre **39 y 113 por 10 000 sacrificios** (9).

El costo total de la infección en un rebaño con **50%** de prevalencia de la infección por el **VLB**, incluyó el costo de la enfermedad clínica (**LS**) y los efectos de la infección subclínica en la producción de leche y la segregación prematura de los animales. Se realizó un estimado de **412 USD** por caso de linfosarcoma y el costo anual de la infección subclínica fue de **6,406 USD** (80).

Para la industria lechera, la seropositividad al **VLB** en granjas de **U.S.A.**, estuvo asociada con pérdidas de los productores en **525 millones de USD**, debido a la disminución de la producción lechera en los rebaños positivos (72).

El costo de la enfermedad clínica y de la infección subclínica varía sustancialmente con la prevalencia de la infección, mientras que el costo del control, varía con el tamaño del rebaño. En un programa básico de control del **VLB**, puede ser económicamente beneficioso en los rebaños con una prevalencia de la infección por **VLB** menor o igual a **12,5%** (81).

Más importante para la industria lechera que el costo directo de las muertes por linfosarcoma, es el impacto de **LBE** en el comercio internacional (58). La restricción en las importaciones de ganado bovino sero-positivo y la segregación de los animales clínicamente enfermos, tiene un efecto económico notable (12, 46). La relativa alta prevalencia de la infección por **VLB** en los rebaños limita seriamente el ganado elegible para exportación (62). La pérdida de los mercados de exportación, debido a la restricción de importaciones de ganado bovino y semen, es la causa más importante del daño económico asociado a la infección por **VLB** (60, 96).

Además varias naciones propusieron el permitir las importaciones de ganado solo si se regían a partir de hatos libres de **VLB** (43, 71).

Para desarrollar un programa de control de **VLB** que sea efectivo el costo asociado con la enfermedad, el costo de la prevención y los ingresos económicos esperados, debido a la aplicación del programa deben ser considerados (74).

ETIOLOGÍA

El virus de la leucemia bovina (**VLB**) pertenece a la familia retroviridae, es un retrovirus y como tal posee una reverso-transcriptasa responsable de la síntesis de una copia de **ADN** a partir de **ARN** viral. El **ADN** así formado (provirus) puede conservarse en el núcleo de ciertas células del hospedador y esta propiedad original es la causa de las características particulares de las diferentes infecciones debidas a retrovirus (8, 97).

Las infecciones por retrovirus son persistentes, se prolongan durante toda la vida del organismo hospedador y corresponden a la presencia de "información" de origen viral integrada en las células del mismo (31, 39). Bajo la forma integrada del agente patógeno (retrovirus) está al abrigo de las defensas inmunitarias de su hospedador. Los retrovirus se presentan en los organismos infectados bajo la forma proviral mucho más que bajo la forma de viriones completos, circulantes en los líquidos del organismo (19). Las células "**B**" infectadas con **VLB**, expresan citoquinas **mRNA** específicas "in vivo" (2).

Las proteínas estructurales de **VLB** comprenden las proteínas internas (**p15**, **p24**, **12**, **14**) y las glucoproteínas de envolturas (**gp30** y la glucoproteína mayor **gp51**) Diferentes epitopos de la **gp51** se han identificado, con la aplicación práctica de desarrollar las pruebas de competición **ELISA**, que permiten revelar la presencia de anticuerpos "**anti-gp51**" en los bovinos infectados (22, 46).

SINTOMAS

Las manifestaciones clínicas de **LBE** comienzan después de los dos años de edad, aunque el período de mayor frecuencia de presentación es de **5 a 8** años. En estudios realizados durante **10** años (**1976-1985**) en ganado lechero de varias provincias, la mayor frecuencia de presentación del linfosarcoma fue entre las edades de **6 a 10 años** (13, 14, 73).

En la mayoría de los casos los síntomas son inespecíficos y variables, ya que dependen de la localización del proceso neoplásico y del grado de afección de órganos de importancia vital. Se ha observado anemia, emaciación e infertilidad en relación con este proceso. Momificación fetal fue observada en uno de los fetos de una vaca Jersey con gestación gemelar en relación con la infiltración tumoral de las paredes uterinas (15). En una vaca examinada en la clínica de reproducción por presentar repetición del celo, se detectó mediante la palpación rectal una masa de tejido compacto abarcando prácticamente todo el cuerpo y la mayor parte de los cuernos uterinos. En la necropsia se constató el resultado de la exploración clínica. La masa neoplásica pesó **10 Kg.** y estaba compuesta por linfocitos (13, 14, 15, 73).

El signo más específico y frecuente que nos permite sospechar la enfermedad, es el agrandamiento bilateral más o menos simétrico de los ganglios linfáticos explorables (13, 14, 73, 85). En un caso notorio por esta característica, el agrandamiento de los ganglios linfáticos fue de tal magnitud, que los ganglios linfáticos pre-escapulares alcanzaron un tamaño de **30 x 25 x 18 cm.** y un peso de **1,8 Kg.** (13, 14, 15).

El exoftalmo por la afectación del tejido retro-ocular o de las estructuras internas del ojo, puede considerarse como una manifestación específica de la enfermedad, (56), así como la presencia de masas tumorales subcutáneas en diferentes localizaciones.

LINFOCITOSIS PERSISTENTE

Desde hace mucho tiempo se conoce que en rebaños con alta incidencia de linfosarcoma, un número variable de animales clínicamente normales desarrolla linfocitosis persistente (4). La asociación de **LP** con el desarrollo de casos de linfosarcoma en el mismo rebaño, dio lugar a que se postulase que ambos procesos se debían al mismo agente patógeno y fue la base para el establecimiento de las "**claves hematológicas**" para el diagnóstico de leucosis bovina. La hipótesis formulada por **Bendixen (1964)** fue confirmada por **Miller et al (1969)** cuando observaron partículas virales en cultivos de linfocitos provenientes de casos de linfosarcoma.

Para muchos autores la **LP** representa una manifestación linfoproliferativa benigna relacionada con la infección por **BLV** y para otros es considerada como una condición pre-tumoral (13, 14, 33, 34).

Una proporción variable de los animales infectados por **VLB** desarrolla **LP**. Ha sido observada en alrededor de **30 %** de los animales infectados por **VLB** (34, 37). La mayoría de las células involucradas en **LP**, son desde el punto de vista morfológico, linfocitos normales, no obstante se ha descrito la presencia de células atípicas y anormales, lo cual ha sido considerado como indicativo de un estado pre-leucémico. Sin embargo formas celulares idénticas han sido observadas en animales normales y con mayor frecuencia en animales afectados de varias enfermedades no tumorales (33, 34).

El incremento en el conteo de linfocitos (55) corresponde con un incremento en los linfocitos "**B**" (5). Se ha observado que de un cuarto para un tercio de los linfocitos

"B", en LP, están infectados por VLB. Esto ha sido demostrado por medio de pruebas de infectividad y por la observación de estas células con el microscopio electrónico. Cuando fueron separadas las células "B" de ganado bovino con LP, en dos sub-poblaciones, una la infectada por VLB y otra la no infectada, se observó que bajo estas condiciones la elevación en número de las células "B" en LP, parece resultar de la infección de algunas células por VLB y la multiplicación de células no infectadas que son inmunológicamente activadas y dirigidas hacia los antígenos VLB o linfocitos antigenicamente alterados. Ha sido observado que el ganado bovino con LP, tiene títulos más elevados de AcVLB específicos que aquellos de animales infectados sin LP (34).

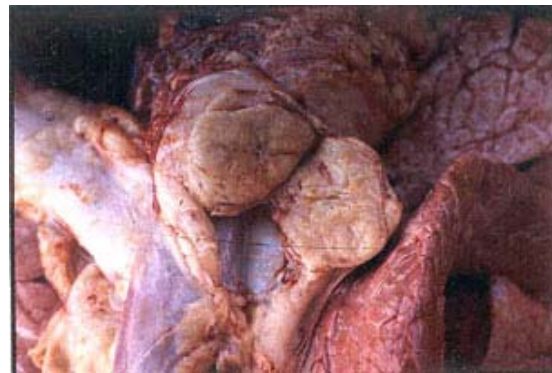
Se ha reportado que las células mononucleares en la sangre periférica (PBMNCs) del ganado bovino con LP, eran más susceptibles a la apoptosis espontánea "ex vivo" que las células de animales no infectados o aleucémicos. Esta mayor tasa de apoptosis era la consecuencia de un incremento de la proporción de células "B", exhibiendo disminución de la habilidad de sobrevivir, lo cual demuestra que la expresión del virus no está estrictamente asociada con la sobre-vivencia de las células (23). Se ha sugerido que la temprana y extendida presencia de citocinas en la respuesta celular, puede retardar la progresión de la linfocitosis persistente (LP) en la leucemia bovina enzootica (LBE) (106). El mecanismo de expansión de la población de células "B" se debe a una alteración de las señales y en la resistencia a la apoptosis (37). En los linfocitos "B" de ganado bovino con LP, la apoptosis disminuyó, cuando las células fueron estimuladas con Ac contra las inmunoglobulinas de superficie M (sIgM), mientras que en linfocitos "B", del ganado bovino no infectado con el VLB, la apoptosis se incrementó después de la estimulación con sIgM (11).

LEUCEMIA

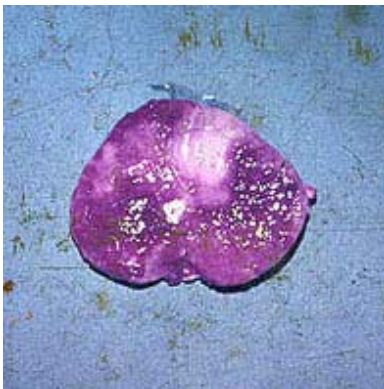
Desde el punto de vista de la hematología, se debe distinguir el término leucemia de linfocitosis persistente. Leucemia se corresponde con la presencia de células tumorales o anormales detectadas en la corriente sanguínea y su presencia es indicativa de la transformación neoplásica de la médula ósea y de la presencia de linfosarcoma (73). Estas células neoplásicas o anormales en la corriente sanguínea aparecen entre 5 – 10% de los casos de linfosarcoma. Han sido descritas muchas veces y diferentes denominaciones han sido utilizadas: prolinfocitos, células de Rieder; linfoblastos; para-linfoblastos,, aunque solamente los últimos dos tipos asociados a la presencia de figuras de mitosis, pueden ser de significación diagnóstica en las condiciones de leucemia (33). Estas son células grandes, con un núcleo grande, redondeado e indiferenciado con grandes nucleolos, cromatina laxa y citoplasma abundante muy basófilo y en ocasiones con presencia de vacuolas. Las mitosis son comunes y frecuentemente numerosas. La presencia de anormalidades en el cariotipo: aneuploidia con la aparición de cromosomas adicionales, son prueba fehaciente del carácter neoplásico de estas células. Estas anormalidades pueden variar de un animal a otro, pero son constantes en el mismo animal, lo cual demuestra que el tumor es monoclonal (49, 50, 73).

LESIONES

Resulta constante la localización de los tumores en los ganglios linfáticos, describiéndose la extensión de afectación de estos órganos en: generalizada, afecta **76 a 100%**; diseminada, afecta **26 a 75%** y localizada, afecta **1 a 25%**. Los ganglios linfáticos más frecuentemente afectados son los iliacos **65-83%**, seguidos de los intratorácicos **62-74%** y mesentéricos **66%** y los superficiales (pre-escapulares, precrurales y de la región cervical) son afectados con menos frecuencia **41-62%** (73). Los ganglios linfáticos afectados se muestran aumentados de tamaño en forma difusa, la superficie externa generalmente es lisa, aunque también puede presentarse en forma nodular, sin adherencias con los tejidos circundantes, la consistencia es muy blanda y edematosa o bien firme, turgente y friable; en la superficie de corte los detalles de la estructura anatómica del órgano se pierden por la infiltración de tejido tumoral de aspecto lardáceo (parecido a la grasa), húmedo y de color blanco-gris o blanco-amarillento que se encuentra prolapsado o sobresaliente (foto1 y foto 2).



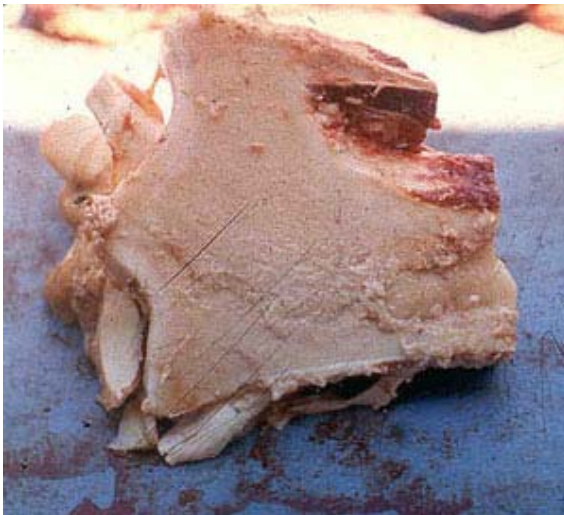
En algunos casos pueden observarse hemorragias (foto 3), o pequeños focos de necrosis de apariencia seca y color amarillento (foto 4). Los nódulos hemolinfáticos pueden afectarse al inicio, se muestran aumentados de tamaño y cambian de su coloración normal roja a gris (13, 14).



La médula ósea puede estar infiltrada en muchos **casos (40%, Urbaneck et al, 1968)** aunque no se establezca en los registros, quizás debido a que generalmente los huesos no se examinan con regularidad. Cuando

está afectada aparece un tejido de color blanco gris (foto 5 y foto 6) o blanco (foto 7) reemplazando el color rojo que se observa en la médula hemopoyética normal. La afectación tumoral de la médula ósea implica la presencia de leucemia o sea la aparición de células tumorales en la corriente sanguínea (34, 98).

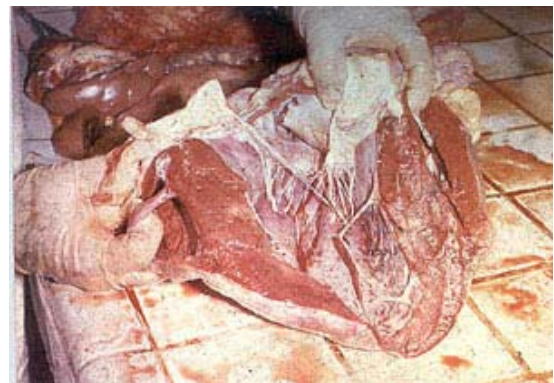


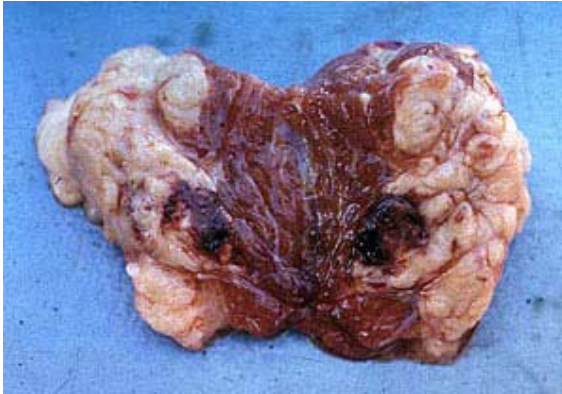


El bazo se afecta **10-50%**, puede presentar un aumento moderado de tamaño o una esplenomegalia tumoral; la superficie de corte aparece seca y se observan nódulos blanquecinos diseminados por todo el parénquima.

El corazón, a pesar de no ser un órgano linfoide, presenta una frecuencia de afectación bastante alta (**50-90%**, **Järplid, 1964**) aparecen nódulos de variado tamaño o áreas infiltrativas en forma difusa de color blanquecino con

límites mal definidos en el espesor del miocardio (foto 8) visibles a través del epicardio y endocardio. En un caso fue observada la infiltración tumoral del saco pericárdico, ocupando el tejido tumoral en forma uniforme todo el espacio de la cavidad pericárdica (foto 9) (13, 14).



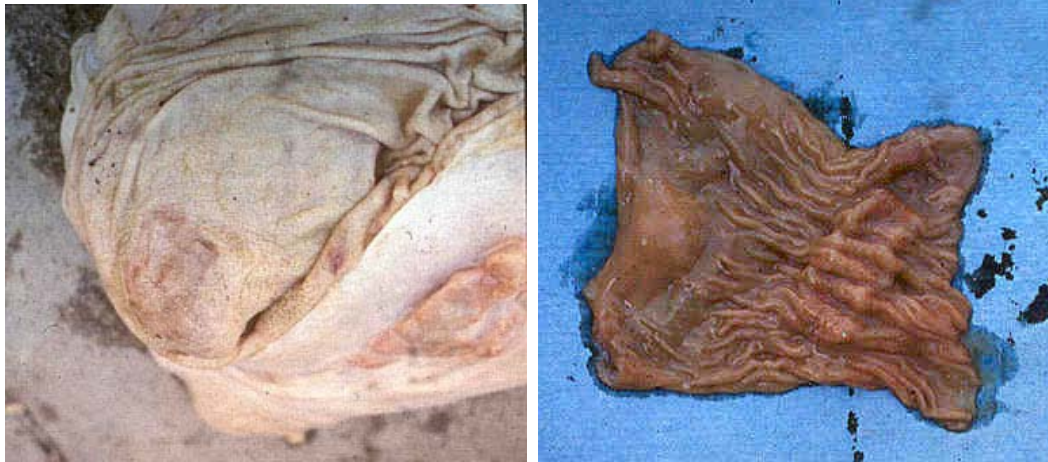


El músculo esquelético puede estar afectado de igual forma, pero se reporta con menos frecuencia (foto 10).

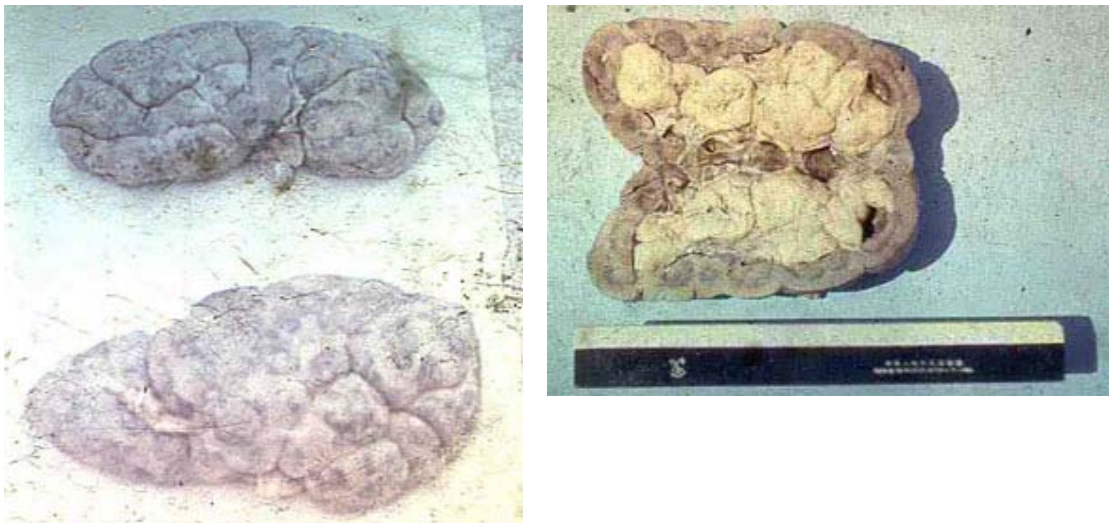
El útero se afecta también con relativa alta frecuencia (**12-50%**), aunque menos que el corazón. El espesor de sus paredes aparece engrosado por la infiltración de tejido de aspecto lardáceo de color blanco-gris o mate (foto 11). El epitelio y las cubiertas fetales no son regularmente afectados (foto 12) (15).

El abomaso aparece infiltrado por el tejido tumoral produciéndose el incremento de grosor de su pared (foto 13), aunque también pueden presentarse úlceras (foto 14). En el intestino pueden observarse lesiones semejantes a las del abomaso, pero la tendencia a la presentación de úlceras en la mucosa intestinal es mayor (foto 15).

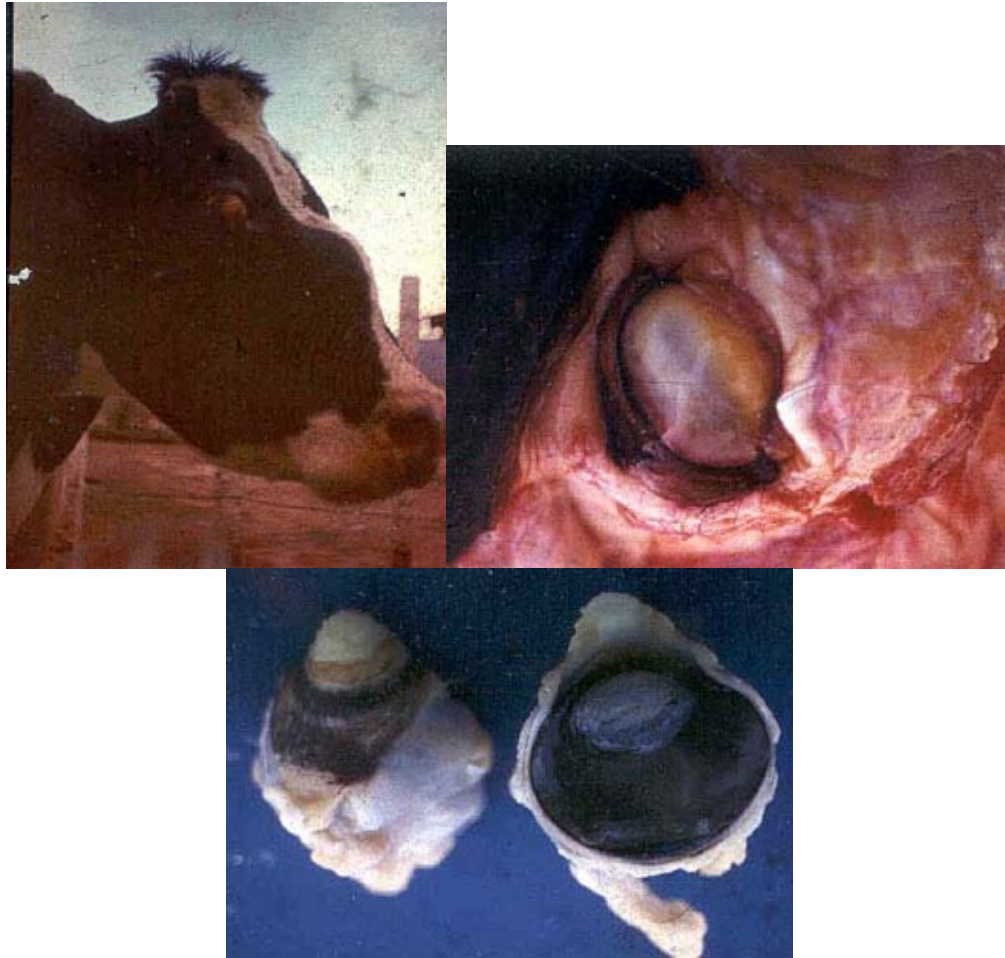




En los riñones las lesiones aparecen en **50%** de los casos y pueden tener un carácter infiltrativo, produciendo hemorragias visibles en la superficie del órgano (foto 16) o pueden presentarse nódulos que resultan en atrofia del parénquima renal (foto 17) (13, 14). La vejiga de la orina puede presentar su pared engrosada y la mucosa ulcerada debido a la infiltración tumoral.



El tejido retro-ocular puede afectarse y provocar con su crecimiento la protrusión del globo ocular o exoftalmo (foto 18). Se ha observado la infiltración tumoral de la córnea (foto 19) y también la presencia del tumor en la cámara anterior del ojo (foto 20) (13, 14).



El hígado presenta en los animales adultos una frecuencia de afectación relativamente baja **(30-40%)** al contrario de los animales jóvenes **(80-90%)** se observa aumento de tamaño, consistencia blanda, coloración pálida difusa (foto 27).



Se han observado masas tumorales en el tejido celular subcutáneo de la región abdominal (foto 21) y de la porción interna del muslo (foto 22) y también adheridas a la pleura costal (foto 25).



En el pulmón las lesiones tumorales son de rara ocurrencia, pero pueden presentarse en la forma infiltrativa difusa y nodular (foto 26) (13, 14).



CITOLOGIA

La característica morfológica más destacada de **LBE**, es la presencia de linfosarcoma, **LS**, o linfoma maligno, **LM**, que se corresponde con una neoplasia de las células linfoides, linfocitos "**B**" (**63**). Se ha demostrado que el **IFN gamma** induce la regulación de las células **T-gamma-delta**, disminuye el número de linfocitos **IgM+** y suprime el crecimiento del **VLB** en el ganado bovino infectado por **VLB** (**Murakami et al, 2004**). Existe evidencia de que las células "**B**" infectadas con el **VLB** expresaron "*in vivo*" citoquinas **mRNA** específicas (2).

El tejido neoplásico crece en forma difusa o más raramente folicular (nodular) en todos los órganos afectados, particularmente en los ganglios linfáticos. Al inicio del desarrollo neoplásico, las células tumorales de la sangre periférica, se acumulan en el área del seno marginal del ganglio linfático y subsecuentemente proliferan e infiltran el tejido,

presionando los folículos linfoides, para desarrollar los signos clínicos del linfosarcoma (51). En un modelo de infección inducida por **VLB** en ovejas, se observó que solamente las células "**B**" **CD5(-)** proliferaron clonalmente, mientras que las células "**B**" **CD5(+)** decrecieron en número rápidamente, cuando la enfermedad progresó al estado de linfosarcoma (94).

La variedad de clasificaciones y términos aplicados a las diferentes formas citológicas de las neoplasias linfoides, reflejan el desarrollo de los principios e hipótesis efectuadas en la clasificación de las neoplasias del sistema linfopoyético humano (73).

Las clasificaciones citológicas de las neoplasias linfoides, más recientes, están basadas en el diagrama del desarrollo de las líneas de linfocitos. La **Organización Mundial de la Salud (World Health Organization)** adoptó la clasificación de **Rappaport (1966)** para los tumores del sistema hemopoyético de los animales. La aplicación de métodos más precisos en la hematología y en la histoquímica, y el uso de marcadores inmunológicos; la inmunocitoquímica, y el uso de los anticuerpos monoclonales, **AcM**, ha hecho posible una mejor definición de las subpoblaciones de linfocitos (6, 106).

Aunque el objetivo principal de estas clasificaciones de las neoplasias (no del tipo **Hodgkin**) en humanos, es establecer pronósticos del desarrollo neoplásico en individuos afectados; en los animales pueden observarse, los mismos tipos celulares en las neoplasias linfoides, independientemente o no, de la presencia de **VLB**. En base a los estudios citológicos se ha propuesto una nueva clasificación de la leucosis bovina: **leucosis bovina enzootica, linfoma de células "B" tipo ternero, linfoma juvenil de células "T" y linfoma cutáneo de células "T"** (107).

EPIZOOTIOLOGÍA

El conocimiento acerca de la epizootiología de **LBE** estuvo limitado hasta que se produjo el aislamiento de **VLB** (59) lo cual permitió la utilización de pruebas serológicas para determinar la infección por **VLB** y se hicieron más comprensibles factores importantes del proceso epizootiológico de la enfermedad. Lo de mayor importancia fue determinar si el modo de transmisión de **VLB** era por la infección del feto, a partir de los progenitores (**vertical**) o como resultado de la infección post natal pasada entre animales de un mismo grupo (**horizontal**) (27, 28, 29, 75, 76).

La vaca infectada por **VLB**, puede transmitir el **VLB** a su ternero a través del calostro o la leche. Se ha reportado que un **18%** de los becerros procedentes de vacas infectadas de **VLB**, estuvieron ya infectadas al nacimiento (34, 75, 76).

Sin embargo en comparación con la transmisión vertical, la transmisión horizontal es responsable de la mayoría de las infecciones por **VLB** en ganado bovino (27, 28, 29). Esto permite establecer que la transmisión por contacto de animal a animal, es el modo principal mediante el cual la diseminación natural de **VLB** se produce (54). Cuando el ganado bovino susceptible se halla separado más de dos metros del ganado bovino infectado, no se desarrolla la infección (7, 91). La transmisión de **VLB** se facilita por el incremento de la densidad o sea el número de animales por metro cuadrado (65, 105).

El **VLB** no se encuentra en secreciones y excreciones del ganado bovino infectado. Sin embargo si las secreciones y excreciones se contaminan con sangre o más específicamente con linfocitos, puede ser la fuente de transmisión de **VLB** (92). La inoculación intradérmica de linfocitos procedentes de ganado bovino infectado por **VLB**, induce la infección en los animales receptores (30).

La prevalencia de la infección por **VLB**, puede estar influenciada por tres factores: prevalencia inicial dentro del grupo; incidencia de la infección (tasa de seroconversión) y tasa de segregación de los animales sero-positivos en relación con los sero-negativos (77, 78). El ganado bovino en rebaños con historia de **LS**, tiende a desarrollar la infección por **VLB** en estadio más **temprano** (69) y la prevalencia es más alta que en los rebaños sin casos de **LS** (70). Después de seis meses, la prevalencia a la infección por **VLB** se incrementa con la edad (27) y está relacionada con la tasa de infección (101, 102). En rebaños pequeños (menos de 50 animales) tienen tendencia a presentar una más elevada proporción de ganado infectado por **VLB** que en los rebaños mayores (65). Se ha observado mayor prevalencia de la infección por **VLB** en ganado bovino de leche en relación con el ganado bovino de carne (46).

Existe relación entre la fortaleza del reconocimiento del **VLB** y los conteos de linfocitos en el ganado bovino infectado por el **VLB**, aunque no siempre las vacas presentan **LP**, pero, se ha planteado que segregar a los animales en base a este criterio, podría reducir la carga de virus en el rebaño en forma más rápida que mediante la utilización de la prueba **ELISA** al azar, además cuando se segrega en base a los conteos de linfocitos, se elimina una mayor proporción de los reservorios de la enfermedad (47, 66). El "status" serológico del rebaño no estuvo asociado a la tasa de segregación medida por el tiempo de sobrevivencia en el rebaño lechero, este resultado es contrastante con los resultados de los estudios que utilizaron la técnica de análisis de la sobrevivencia. Este criterio puede influenciar las decisiones del manejo con referencia a la infección por el **VLB** (80, 81).

Por medio de pruebas serológicas se ha demostrado una amplia diseminación de la infección por **VLB** en **América del Norte**. En **1980** en **Canadá** se observó **9,3%** del ganado de leche y **40-45%** de los rebaños de leche infectados, mientras que **0,5%** del ganado de carne y **11-14%** de los rebaños de engorda estaban infectados con **VLB** (84). El porcentaje de rebaños infectados en cada provincia canadiense varió de **0-60%** y alrededor del **90%** de los rebaños infectados están en el centro de **Canadá (Manitoba, Ontario, Québec)**.

En **U.S.A.** estudios serológicos llevados a cabo en **1970** revelaron que **10-18%** del ganado de leche en varios estados del norte-centro estaban infectados; **66-92%** de **112** rebaños examinados en estos estados estaban infectados. El porcentaje de vacas infectadas en los rebaños varía de **0-44%**. En ganado de carne **1,2%** del ganado y **14%** de los rebaños estaban infectados. La prevalencia de ganado infectado en los rebaños fue de **0-20%** (3, 69).

Una encuesta serológica realizada en cinco estados (**Georgia, Pennsylvania, Nueva York, Texas y Wisconsin**) reveló que **28%** del ganado de leche en **41** rebaños

estaba infectado por **VLB**, mientras que solo **3%** del ganado de carne en **33** rebaños tenía la infección. Otra investigación encontraba que **19%** de **7 380** vacas tenían la infección por **VLB** (26). La prevalencia de la infección por **VLB** por estado varió de **2-41%**.

En **La Florida** se observó en una encuesta realizada en ganado bovino mayor de **18** meses que **98%** de **7 768** animales en **18** rebaños de leche y **6,7%** de **4 911** bovinos de carne de **28** rebaños estaba infectado con **VLB** (9).

Estudios realizados en **Costa Rica** demostraron una amplia distribución de la infección por **VLB**; de **22 463** sueros examinados **4 153 (18,4%)** reaccionaron positivamente con la prueba **AGID** y un total de **953** rebaños (**51%**) sostuvieron reactores positivos (46).

CONTROL Y ERRADICACION

Los programas de erradicación de **VLB** se han basado en diferentes modalidades o estrategias de acción: **pruebas serológicas y sacrificio, pruebas serológicas y segregación y pruebas serológicas y la implementación de medidas correctivas de manejo** (10, 24, 27, 68, 75, 76). Se han realizado ensayos con diferentes tipos de vacunas con la finalidad de proteger al ganado bovino contra la infección por **VLB** (20, 35, 53, 93).

Durante los primeros intentos de llevar a cabo programas de erradicación de **VLB** en hatos grandes, se ha observado que en base a la prueba de **AGID**, el "status" de "**hato libre**" puede ser alcanzado al parecer más temprano en hatos bajo confinamiento amplio (a partir de la **4ta y 5ta** prueba) que en hatos del mismo tamaño pero bajo confinamiento estrecho (a partir de la **7ma y 8va** prueba) (95). Las pruebas comparativas en muestras de campo, demostraron que el test de **ELISA** con **rgp51** era más específico y también más adecuado para las pruebas en "pool" de sueros (22).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo a la infección por **VLB** están asociados con las características del virus y de los animales susceptibles y con las prácticas de manejo a que son sometidos los animales. El **VLB**, siendo un retrovirus se presenta en los organismos infectados bajo la forma pro-viral mucho más que bajo la forma de viriones completos, circulantes en los líquidos del organismo y estos (pro-virus) se conservan en el núcleo de las células susceptibles (**linfocitos "B"**) del hospedador (19, 55, 97).

Las infecciones por retrovirus son persistentes y se prolongan durante toda la vida del organismo hospedador y puede ser detectado por las pruebas serológicas como **AGID y RIA** (26, 31).

Está bien establecido que **VLB** el agente etiológico de **LBE** puede causar la infección en todo tipo de ganado bovino, pero linfocitosis persistente y tumores linfoides en varios

órganos, solamente se desarrollan en ciertas razas susceptibles como *Holstein-Friesian* (7).

Las circunstancias necesarias para transmitir la infección por **VLB** aun siguen en estudio. Aproximadamente **30%** del ganado **VLB** seropositivo desarrolla linfocitosis persistente y cuando menos un **10%** presenta linfosarcoma (33, 73).

Diferentes factores influyen la transmisión de **VLB**: 1) prevalencia de anticuerpos a **VLB** tienen la tendencia de incrementarse con los partos; 2) las vacas seleccionadas por su alto **PTA (Predicting Transmitting Ability)** habilidad para transmitir grasa más proteína, tenían el más bajo riesgo de ser seropositivas para **VLB**, comparadas con otras líneas genéticas (25).

El hecho de que **VLB** se encuentra permanentemente en los linfocitos, resulta en que la sangre de animales infectados representa el mayor riesgo de infección (92). Experimentalmente la sangre resulta un modo eficiente de diseminación de **VLB**, ya sea en las formas directa o indirecta, vía insectos hematófagos. Sin embargo la transferencia de sangre por insectos, no parece tener relevancia en condiciones naturales. La infusión rectal de **500 ml** de sangre procedente de vacas infectadas por **VLB**, resultó en infección. Estudios subsecuentes con volúmenes de sangre menores, revelaron que la infusión rectal de **2 ml** de sangre procedente de ganado bovino infectado con **VLB**, con o sin palpación rectal, indujo infección en terneros de seis meses de edad (40, 41).

La transferencia iatrogénica de sangre puede resultar en altas tasas de infección en ganado bovino susceptible (29). El riesgo de infección durante las extracciones de sangre es ocho veces mayor cuando el ganado bovino es muestreado inmediatamente después de un animal infectado, que en aquellos no muestreados de esta manera (104).

En estudios comparativos se demostró que los linfocitos provenientes del ganado infectado por **VLB** y padeciendo linfocitosis persistente son infectivos a dosis menores que el ganado bovino infectado con **VLB** y sin linfocitosis persistente (49).

Las prácticas modernas de manejo de ganado lechero incluyendo confinamiento estrecho, cirugía de rutina y varias inyecciones e inoculaciones, puede facilitar la transmisión iatrogénica de **VLB** (40, 41). La alimentación con calostro, el tratamiento sistémico para enfermedades individuales, la palpación rectal durante la inseminación artificial o detección de la preñez y examen reproductivo, se constituye en factores de riesgo a la infección por **VLB** (89).

Utilizando el modelo de riesgo de **Cox (Cox regression model for determining hazard ratios for culling cattle)** se observó que la tasa de segregación fue mayor en vacas seropositivas a **VLB** comparado con las vacas sero-negativas en edades mayores de **36** meses. Por lo cual entre las vacas lecheras de más edad, las vacas infectadas por **VLB** fueron segregadas prematuramente comparado con las vacas no infectadas. El riesgo de segregación se incrementa con la edad para vacas seropositivas, pero no para vacas sero-negativas (77, 78).

Se han implementado procedimientos para disminuir el riesgo de infección por **VLB**: cada inyección o veni-punción (intradérmica o transdérmica) se realizó utilizando agujas nuevas, estériles, desechables; cada examen vaginal, intrauterino o rectal se realizó con guantes obstétricos de material plástico individualmente en cada animal: los instrumentos para el tatuado o identificación de los animales se mantuvieron en duplicado y fueron desinfectados entre cada utilización. El calostro fue tratado con calor a **63 grados Celsius** por **30 minutos** antes de dárselo a los becerros. El calostro dado a cada becerro procedió de su propia madre y se previó, lo más posible, que los becerros consumieran calostro no tratado y la alimentación de los neonatos con leche entera se redujo (89).

Se observó que las vacas seropositivas tienen un ligero incremento, significativo estadísticamente en el intervalo parto-parto, después de contar con la edad y la producción de leche en la lactación más reciente.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la infección por **VLB** es un factor importante en el control o erradicación de la infección de la población de ganado **bovino** (57, 82, 95).

Las tres pruebas serológicas más comúnmente usadas son: **radioinmunoensayo (RIA); inmunodifusión en agar gel (AGID) y ensayo por quelación enzimática (ELISA) (17, 50, 83, 99, 101)**. Estas pruebas detectan el ganado bovino infectado con **VLB**, basado en el hecho de que una vez infectado el animal, permanecerá infectado por el resto de su vida y por lo tanto será seropositivo de por vida (32).

La prueba **AGID** resulta un indicador confiable de infección por **VLB** (87) y presenta un alto grado de especificidad debido en parte a la relativa estabilidad del genoma viral (61).

Las pruebas serológicas **ELISA y RIA** son más sensibles, en particular las que utilizan anticuerpos monoclonales, que la prueba **AGID**; pero esta última tiene ventajas de ser menos costosa y más fácil de realizar (38). La prueba **ELISA** es ventajosa cuando se trata de realizar gran número de pruebas en animales usando leche en lugar de sangre, por su habilidad para detectar niveles bajos de anticuerpos **anti-VLB** o anticuerpos lácteos en ganado bovino introducido en un rebaño libre de la infección por **VLB** (67).

Las limitaciones en la detección de anticuerpos para el diagnóstico de la infección por **VLB** se relacionan directamente con la incapacidad para identificar el ganado bovino infectado, antes que se formen los anticuerpos. La prueba **AGID** no puede distinguir entre anticuerpos adquiridos pasivamente (calostrales) y los adquiridos mediante infección natural (42). Las pruebas que pueden detectar ácidos nucleicos virales codificados o proteínas virales codificadas pueden identificar animales que están incubando el virus, pero que no han desarrollado suficiente nivel de anticuerpos para ser detectados por serología (31).

Se ha demostrado mediante un ensayo de infectividad por inmunoperoxidasa (**IPIA**) y tinción de inmunoperoxidasa de células mono-nucleares de la sangre periférica positivas a **VLB**, que la "**carga de virus**" puede ser estable sobre un período de años (18, 52).

La prueba "**dot blot**" es altamente repetible y tiene buena concordancia con la prueba **AGID**. Los resultados de la prueba "**dot blot**" se obtienen en un período de tiempo más corto que los de **AGID** y mayor número de vacas infectadas por **VLB** se detectan con este método, aunque estas vacas eventualmente sero-convierten usando la prueba **AGID**. La prueba "**dot blot**" ha sido también desarrollada para la detección de anticuerpos **anti-VLB** en muestras de leche (44).

La prueba de la **reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction, PCR)** ha sido utilizada para la detección temprana de la infección por **VLB** (1, 48).

COMENTARIOS FINALES

La **LBE** es una enfermedad infecciosa con un carácter linfo-proliferativo que afecta a las células de la línea "**B**" y se caracteriza por presentar una forma tumoral: linfoma maligno, **LM** o linfosarcoma, **LS**; una forma con linfocitosis persistente, **LP** y puede considerarse también una forma en la cual los animales tienen anticuerpos **anti-VLB** sin **LP** ni **LS**.

La etiología es viral, un retrovirus perteneciente a la familia **Retroviridae** es el causante de la enfermedad y como tal posee una reverso-transcriptasa, la infección en el animal tiene un carácter persistente y el virus se presenta con mayor frecuencia en la forma pro-viral que como viriones completos en los organismos infectados.

El signo o síntoma más específico y frecuente de **LBE**, es el agrandamiento bilateral más o menos simétrico de los ganglios linfáticos explorables.

La ocurrencia de **LP** en animales de un rebaño es un criterio para sospechar la presencia de la infección por **VLB**.

La demostración de leucemia en un animal es indicativo de la afección neoplásica de la médula ósea.

Los ganglios linfáticos siempre van a estar afectados en los casos de **LS**, producto de la infección por **VLB**, aunque existen variables en cuanto a la extensión de afectación.

Otros órganos no linfoides como el corazón y el abomaso, presentan una alta frecuencia de afectación por las lesiones neoplásicas producto de la infección por **VLB**.

Las neoplasias presentes en casos de **LBE** están compuestas por linfocitos de la línea "**B**", en diferentes fases de desarrollo.

La transmisión de **VLB** de un animal a otro puede efectuarse en forma vertical (de madre a hijo) u horizontal (de animal a animal), aunque esta última predomina sobre la primera.

El factor de riesgo mayor para la presentación de **LBE** es la presencia de la infección por **VLB** en los animales, aunque las prácticas de manejo pueden incidir decisivamente en la prevalencia de la enfermedad.

Existen varios métodos de diagnóstico para demostrar la infección por **VLB**, pero los métodos serológicos son más factibles, en particular **AGID**.

El impacto económico de la infección por VLB, incluye las pérdidas por casos clínicos de linfosarcoma y los efectos de la infección subclínica en la producción de leche y la segregación prematura de los animales, pero el impacto mayor lo tiene en el comercio internacional.

REFERENCIAS

1. Agresti Alessandra; Wilma Ponti; Mara Rocchi Raffaella Maneveri; Anna Marozi; Daniela Cavalleri; Peri E; Poli G; et Ginelli E: Use of polymerase chain reaction to diagnose bovine leukemia virus infection in calves at birth. *Am J Vet Res* 54:373-378, 1993.
2. Amills M; Norimene J; Olmstead CA; et Lewin HA: Cytokine mRNA expression in B-cells from bovine leukemia virus-infected cattle with persistent lymphocytosis. *Cytokine*, 28(1):25-28, 2004.
3. Baumgartner LE; Olsen C; Janice Miller; et Van Der Maaten MJ: Survey of antibodies to leukemia (C Type) virus in cattle. *J Am Vet Med Assoc* 166:249-257, 1975.
4. Bendixen HJ: Leukosis enzootica bovis: Principles of the epidemiologic investigations and preliminary results of the public control and eradication program in Denmark. *Bull Off Int Epiz* 62:675-700, 1964.
5. Beyer J; Kollner B; Teifke JP; Starick E; Beier D; Reimann L; Grundwald U; et Ziller M: Cattle infected with bovine leukemia virus may not only develop persistent B-cell lymphocytosis, but also persistent B-cell lymphopenia. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 49(6):270-277, 2002.
6. Brenner J; Van Haam M; Savir D et Traimn Z: The implication of BLV infection in the productivity, reproductivity capacity and survival sale of dairy cows. *Vet Immunol Immunopathol* 22:299-305, 1989.
7. Burgu Y; Urman HK; Kaaden OR; Truyen U; Akca Y; Alcigir G; Berkin S; Alkan F et Atasever A: Sero-epidemiological and pathological studies on anzootic bovine leucosis in Turkey. *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr* 98:226-228,1990.
8. Burny A; Bruck C; Chantrenne H; Cleuter Y; Dekegel D; Ghysdael J; Kettman K; Leclerq M; Leunen J; Mammerickx M; et Portetelle D: Bovine leukemia virus molecular biology and epidemiology. *Viral Oncology Edit G.Klein*, 231-289, 1980.
9. Burrige MJ; Puhr DM; et Henneman JM: Prevalence of bovine leukemia virus infection in Florida. : *J Am Vet Med Assoc* 179:704-707, 1981.

10. Buzala E et Deren W: Comparison of PLA with AGID and ELISA results in serology diagnosis of bovine leukosis. *Pol J Vet Sci* 6(3 suppl):9-11, 2003.
11. Cantor GH; Pritchard SM; Dequiedt F; Willems L; Kettmann R et Davis WC: CD5 is dissociated from B-cell from bovine leukemia virus-infected, persistently lymphocytotic cattle: consequences to B-cell receptor-mediated apoptosis. *J Virol* 75(4):1689-1696, 2001.
12. Castro RS; Leite RC; Abreu JJ; Lage AP; Ferraz IB; Lobato ZI; et Balsano SL: Prevalence of antibodies to selected viruses in bovine embryo donors and recipients from Brazil, and its implications in international embryo trade. *Trop Anim Hlth Prod* 24:173-176, 1992.
13. Chamizo E.G: Leucosis bovina enzootica, en: *Patología Especial y Diagnóstico de las Enfermedades de los Animales Domésticos*. Edit.UABC, Mexicali, pp 78-81, 1995.
14. Chamizo EG: Leucosis bovina enzootica en: *Patología Orgánica y Enfermedades de los Animales Domésticos*. Editorial "Félix Varela" La Habana, pp 209, 1997.
15. Chamizo EG et Brito R: Leucosis bovina enzootica como causa de ineficiencia reproductiva en el ganado lechero. *ARA* (2):40-42, 2000.
16. Chiba T; Hiraga M; Aida Y, Ajito T; Asahina M; Wu D; Ohshima K; Davis W; et Okada K: Immunohistologic studies on subpopulations of lymphocytes in cattle with enzootic bovine leucosis. *Vet Pathol* 32:513-520, 1995.
17. Cockerel GL; Jensen WA; Rovnak J; Ennis WH; et Gonda MA: Seroprevalence of bovine immunodeficiency-like virus and bovine leukemia virus in a dairy cattle herd. *Vet Microbiol* 1:109-116, 1992.
18. Cohen J: Progress on other fronts vaccine therapy may be able to reduce the amount of infected people. *Science* 257:605, 1992.
19. Coulston J; Daniel RC; et Lavin MF: Integration of bovine leukemia virus in all stages of enzootic bovine leucosis. *Arch Virol* 119:13-23, 1991.
20. Daniel RC; Gaeti MH; Good MF; Boyle DB; et Lavin MF: Recombinant viral vaccines for enzootic bovine leucosis. *Immunol Cell Biol* 71:399-404, 1993.
21. Dees C; Godfrey VL; Schultz RD; et Travis CC: Wild type p53 reduces the size of tumors caused by bovine leukemia virus infected cells. *Cancer Lett* 101:115-122, 1996.
22. DeGiuseppe A; Feliziani F; Rutili D et De Mia GM: Expression of the bovine leukemia virus envelope glycoprotein (gp51) by recombinant baculovirus and its use in an enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 11(1):147-151, 2004.
23. Dequiedt EF; Cantor GH; Hamilton VT; Pritchard SM; Davis WC; Kirkhof P; Burny A; Kettmann R et Williams I: Bovine leukemia virus induced persistent lymphocytosis in cattle does not correlate with in vivo survival of B-lymphocytes. *J Virol* 73(2):1127-1137, 1999.
24. Deren W; Szewczyk-Sadowska A; et Rulka J: The eradication of enzootic bovine leucosis in a large farm population. *Pol J Vet Sci*, 12-40, 2003.
25. Detilleux JC; Freeman AE; et Miller LD: Comparison of natural transmission of bovine leukemia virus in Holstein cows of two genetic lines selected for high and average milk production. *Am J Vet Res* 52:1551-1555, 1991.
26. Devare SG et Stephenson JR: Radioimmunoassay for the major internal antigen (p24) and envelope protein (gp 51) of bovine leukemia virus. The serological

- diagnosis of enzootic bovine leucosis. Commission of the European Communities, Luxembourg, pp 45-52, 1976.
27. DiGiacomo RF: The epidemiology and control of bovine leukemia virus infection: Vet Med 87:248-257; 1992.
 28. DiGiacomo RF: Vertical transmission of bovine leukemia virus infection. Vet Med 87: 258-262, 1992.
 29. DiGiacomo RF: Horizontal transmission of the bovine leukemia virus infection. Vet Med 87:262; 263-271, 1992.
 30. Dimmock CK; Chung YS; et McKenzie: Factors affecting the natural transmission of bovine leukemia virus infection on Queensland dairy herds. Aust Vet J 68:230-233, 1991.
 31. Evermann J: Understanding BLV infection. How far we have come in a decade. Vet Med 87:246, 1992.
 32. Evermann J; DiGiacomo RF; et Sharon Hopkins: Bovine leucosis virus understanding viral transmission and the methods of control. Vet Med 82:1051-1058, 1987.
 33. Ferrer JF: Bovine lymphosarcoma. Ad Vet Sci Comp Med 1:68, 1980.
 34. Ferrer JF; Marshak RR; Abt DA; et Kenyon SL: Persistent lymphocytosis in cattle: Its cause, nature and relation to lymphosarcoma. Ann Rech Vet 9:851-857, 1987.
 35. Fukuyama S; Kodama K; Hirashara T; Nakajima N; Takamura K; Sasaki O; et Imanishi J: Protection against bovine leukemia virus infection by use of inactivated vaccines in cattle. J Vet Med Sci 55:99-106, 1992.
 36. Gupta P et Ferrer JF: Comparison of various serological and direct methods for the diagnosis of BLV infection in cattle. Int Journal Cancer 28:79-184, 1980.
 37. Hamilton VT; Stone DM; et Cantor GH: Translocation of the B-cell receptor to lipid rafts is inhibited in B-cells from BLV-infected, persistent lymphocytotic cattle. Virology, 10, 315(1):135-147, 2003.
 38. Have P et Hoff-Jorgensen R: Demonstration of antibodies against bovine leukemia virus (BLV) by blocking ELISA virus bovine polyclonal anti-BLV Immunoglobulin. Vet Microbiol 27:220-229, 1991.
 39. Heuvel van den M; Portetelle D; Jeffeerson B; et Jacobs RM: Adaptation of a sandwich enzyme linked immunosorbent assay to determine the concentration of bovine leukemia virus p24 and optimal condition for p24 expression in short term cultures of peripheral blood mononuclear cells. J Virol Methods 111(1):61-67, 2003.
 40. Hopkins, Sharon; DiGiacomo RF; Evermann JF; Christensen JD; Deiteholff DP et Mickelsen WD: Rectal palpation and transmission of bovine leukemia virus in dairy cattle. J Infec Dis 158:1133-1134, 1988.
 41. Hopkins Sharon; Evermann JF et DiGiacomo RF: Experimental transmission of bovine leucosis virus by simulated rectal palpation. Vet Rec 122:389-391, 1988.
 42. Hugh-Jones ME: Serological study on the incidence and prevalence of antibodies to bovine leukemia virus in agar sera. Can J Comp Med 48:422-424, 1992.
 43. International Committee on Bovine Leukosis: Criteria for the determination of the normal and leukotic state in Cattle. J Nat Cancer Inst 41:243-251, 1968.
 44. Jacobs RM; Heeney JL; Godkin MA; Leslie KE; Tayklor JA; Davies C; et Valli VE: Production and related variables in bovine leukemia virus-infected coes. Vet Res Commun 15:463-474, 1991.

45. Järplid B: Studies on the site of leukotic and preleukotic changes in bovine Herat. Path Vet 1:366-402, 1964.
46. Jimenez C; Bonilla JA; Dolz G; Rodríguez LR; Herrero L; Bolaños E; Cortez MR; et Moreno E: Bovine leukemia virus infection in Costa Rica. Zentralbl Veterinarmed (B) 42:385-390, 1995.
47. Kaja R; Olson C; Rowe RF; Stauffacher RH; Strozinski LL; Hardie AR; et Bause Y: Establishment of bovine leucosis virus-free dairy herd. J Am Vet Med Assoc 184:184-185, 1984.
48. Kelly, Jane E; Early detection of bovine leukemia virus in cattle by use of the polymerase chain reaction. Am J Vet Res 54:205-209, 1993.
49. Kettmann R; Cleuter Y; Mammerickx M; Meunier-Rotival M; Bernardi G; Burny A; et Chantrenne H: Genomic integration of bovine leukemia provirus: comparison of persistent lymphocytosis with the lymph node tumor form of enzootic bovine leukosis. Proc Nat Acad Sci, USA 77:257-2581, 1980.
50. Knapen K; Kerkhofs P; Thiry E; et Mammerickx M: Epidemiological evaluation of a monoclonal ELISA detecting antibodies against bovine leukemia virus in serum pools. : Epidemiol Infect 113: 563-569, 1994.
51. Koguchi A; Gorjo M; Alda Y; et Okada K: Tumor associated antigen in lymph nodes during the progression of enzootic bovine leukosis. Leukemia, Suppl 3:221-222, 1997.
52. Kramme PM; Thomas CB; et Schultz RD: Temporal stability of virus load of cattle infected with bovine leukemia virus. Vet Immunol Immunopathol 45:347-354, 1995.
53. Kukaine RA; Nagayeva LI; Chapenko SV; Iljinskaya TN; Bratsslavskaya OI; Vitolin LA; Yanchev IK; Bozhkov S; Alexandrov II; et Stefanova RN: Protection against bovine leukemia infection in two breeds of cattle. Comp Immunol Microbiol Infec Dis 16:63-71, 1993.
54. Lassauzet MG: Factors associated with transmission of bovine leukemia virus by contact in cows on a California dairy. Am J Epidemiol 133: 164-176, 1991.
55. Levkut M; Plank L; Levkutova M; et Korad V: Monoclonal cytoplasmic immunoglobulin and pathomorphological reaction in lymph nodes in spontaneous bovine leukemia virus infection. Vet Immunol Immunopathol 40:163-170, 1993.
56. Malatestinic A: Bilateral exophthalmus in a Holstein cow with lymphosarcoma. Can Vet J 44(8):664-666,2003.
57. Miller, Janice et Van Der Maaten MJ: Bovine leucosis its importance to the Dairy Industry in the United States. J Dairy Sci 65:2194-2203, 1982.
58. Miller, Janice et Van Der Maaten MG: Infectivity tests of secretions and excretions from cattle infected with bovine leukemia virus. J Natl Cancer Inst 62:425, 1979.
59. Miller, Janice; Miller LD; et Olson C: Virus like particles in phytohemagglutinin stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma. J Natl Cancer Inst 43: 1257-1305, 1969.
60. Miller LD: Export testing for enzootic bovine leucosis. J Am Vet Med Assoc 177:620-622, 1980.
61. Miller LD; Janice Miller; Van Der Maaten MJ; et Schmerr MJ: Blood from bovine leukemia virus infected cattle: antigen production correlated with infectivity. Am J Vet Res 46:808-810, 1985.

62. Monke DR; Rohde RF; Hueston WD; et Milburn RJ: Estimation of the sensitivity and specificity of the agar gel immunodiffusion test for bovine leukemia virus. J Am Vet Med Assoc 200:2001-2004, 1992.
63. Murakami K; Aida MS; Kageyama BS; Numakunai S; Ohshima K; Okada K; et Ikawa Y: Immunopathologic study and characterization of the phenotype of transformed cells in sheep with bovine leukemia virus-induced lymphosarcoma. Am J Vet Res 55:72-80, 1994.
64. Murakami K; Sentsui H; Inoshima Y; et Inumaru S: Increase in gamma delta T-cells in the blood of cattle persistently infected with bovine leukemia virus following administration of recombinant bovine IFN-gamma. Vet Immunol Immunopathol 101(1-2):61-71, 2004.
65. Mussgay M; Dietzchold B; et Lorenz R: Some properties of bovine leukemia virus. Its use in seroepidemiological studies and eradication of the disease from infected herds. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 7:911-925, 1980.
66. Nagy DW; Tyler JW; Stoker A et Kleiboeker SB: Association between the strength of serologic recognition of bovine leucosis virus and lymphocyte count in bovine leucosis virus infected cows. J Am Vet Med Ass 1220(11):1681-1684, 2002.
67. Nguyen VK et Maes RF: Evaluation of an enzyme-linked immunoabsorbent assay for detection antibodies to bovine leukemia virus in serum and milk. J Clin Microbiol 31:979-981, 1993.
68. Nuotio L; Rusanen H; Sihvonen L; et Neuvonen E: Eradication of enzootic bovine leukosis from Finland. Prev Vet Med 59*1-2): 43-49, 2003.
69. Olson TC: Bovine lymphosarcoma (leukemia): A synopsis. J Am Vet Med Assoc 165:630-632, 1974.
70. Onuma H; Watarai S; Ishijo S; Ishijara K; OTAN T; Soneda M; Mukami T; Izawa H; et Konishi T: Natural transmission of bovine leukemia virus among cattle. Microbiol Immunol 24:1121-1125, 1980.
71. Ortiz R; Arrieta M et Mesejo J: Principales experiencias epizootológicas y económicas de sanidad animal en Cuba. Edit. Instituto de Medicina Veterinaria, 61 pp, 1984.
72. Ott SL; Johnson R; et Wells SJ: Association between bovine leucosis virus seroprevalence and herd level productivity on US dairy farms. Prev Vet Med 61(4):249-262, 2003.
73. Parodi AL: Pathology of enzootic bovine leukosis. Conf ISCAH, 1985.
74. Pelzer KD: Economics of bovine leukemia virus infection. Vet Clin North Am Food Anim Pract 13 (1):129-141, 1997.
75. Piper CE; Abt DA; Ferrer JF; et Marshak RR: Seroepidemiological evidence of horizontal transmission of bovine C-type virus. Cancer Res 35:2714-2716, 1975.
76. Piper CE; Ferrer JF; Abt DA; et Marshak RR: Postnatal and prenatal transmission of bovine leukemia virus under natural conditions. J Natl Cancer Inst 62:165, 1979.
77. Pollari FI; DiGiacomo RF; et Evermann JF: Use of survival analysis to compare cull rates between bovine leukemia virus seropositive and seronegative dairy cows. Am J Vet Res 54:1440-1403, 1993.
78. Pollari FI; DiGiacomo RF et Evermann JF: Comments on comparison of culling rates among cows. J Am Vet Med Assoc 223(7):946, 2003.
79. Reed VI: Enzootic bovine leucosis. J Can Vet 22:95-102, 1981.

80. Rhodes JK; Pelzer KD; et Johnson YJ: Economic implications of bovine leukemia virus infection in mid Atlantic dairy herds. J Am Vet Med Ass 223(3):346-352, 2003.
81. Rhodes JK; Pelzer KD; et Johnson YJ et Russek-Cohen E: Comparison of culling rates among dairy cows grouped on the basis of serologic status for bovine leukemia virus. J Am Vet Med Assoc 223(2)229-231,2003.
82. Ruppaner R; Behimer DE; Paul S; Janice Miller; et Theilen GH: A strategy for control of bovine leukemia virus infection: test and corrective management. Can Vet J 24:192-195,1983.
83. Salman MD; Hernández de Anda; et Braun Y: A seroepidemiological study of five bovine diseases in dairy farms of coastal region of Baja California, Mexico. Prev Vet Med 143-153, 1990.
84. Samagh BS et Kellar JA: Seroepidemiological survey of bovine leukemia virus infection in Canadian cattle. Curr Top Vet Med Anim Sci 15: 397-410, 1982.
85. Schell ; Heckert HP; et Muller KE: Case report: lymphosarcoma in a cow. Dtsch Tierarztl Wochenschr, 111(1):38-41, 2004.
86. Schwartz Y et Levy D: Pathobiology of bovine leukemia virus. Vet Res 25:521-536, 1994.
87. Shettigara J; Control of bovine leukemia virus infection in dairy herds by agar gel immunodiffusion test and segregation of reactors. Can J Vet Res 53:108-110, 1989.
88. Sorensen OK et Beal VC: Prevalence and economics of bovine. Leucosis in the United States. Procc Bovine Leukosis Symposium College Park MD (USDA) 33-50, 1979.
89. Sprecher DJ; Pelzer KD; et Lessard P: Possible effect of altered management practices on seroprevalence of bovine leukemia virus in heifers of a dairy herd with history of high prevalence of infection. J Am Vet Med Assoc 199:584-588, 1991.
90. Stone, Diana; Hof AJ; et Davis WC: Up-regulation of IL-2 receptor alpha and MHC class II expression on lymphocyte subpopulations from bovine leukemia virus infected lymphocytotic cows. Vet Immunol Immunopathol 48:65-76, 1995.
91. Straub OC: Preliminary results of a new sanitation program for the eradication of enzootic bovine leucosis. Ann Rech Vet 9:895-898, 1978.
92. Straub OC: The role of colostrum and milk in transmission of enzootic bovine leucosis. Agriculture Procc 5th Intl Symp Bov Leukosis European Communities, Luxembourg pp272-279, 1984.
93. Sugimoto M; Ohishi K; et Ikawa Y: Role of cell-mediated immunity in bovine leukemia virus (BLV) infection in ruminants: its implication for the vaccination strategy against retroviruses. : Theriol Immunol 1:297-301, 1994.
94. Takahashi M; Tajima S; Takeshima SN; Konnai S; Yin SA; Okada K; Davis WC et Aida Y: Ex vivo survival of peripheral blood mononuclear cells in sheep induced by bovine leukemia virus (BLV) mainly occurs in CD5-B cells that express BLV. Microbes Infect 6(6):584-595, 2004.
95. Tekes L: Influence of management technology and parturition on antibody levels in cows with bovine leucosis. Acta Vet Hung 42:57-67, 1994.
96. Thurmond MC; Maden CB; et Carter RL: Cull rate of dairy cattle with antibodies to bovine leukemia virus. Cancer Res 45:1387-1391, 1985.

97. Toma B; Eloit M; et Sevey M: Las enfermedades animales por retrovirus: leucosis bovina enzootica, anemia infecciosa de los équidos, artritis/encefalitis caprina. : Rev sci tech Off Int Epiz (4):983-1119, 1990.
98. Urbanek DF; Wittmann W et Kokles E: Untersuchungen zur Pathologie und Pathogenese der enzootischen rinder leukose. 1. Die topographie der leukotischen Veränderungen. Archiv Exper Vet Med 22(6): 1211-1232, 1968.
99. Ungar-Waron H; Brenner J; Paz R; et Trainin Z: Circulating immune complexes in bovine leukemia virus (BLV) infected cattle. Vet Immunol Immunopathol 34:173-179, 1992.
100. Vernau W; Valli VE; Dukes TW; Jacobs RM; Shukri M; et Heeney H: Classification of 1,198 cases of bovine lymphoma using de National Cancer Institute Working Formulation for human non-Hodgkin's lymphomas. Vet Pathol 29:183-195, 1992.
101. Wang CT: Bovine leukemia virus infection in Taiwan: epidemiological study. J Vet Med Sci 53:395-398, 1991.
102. Wang CT: Bovine leukemia virus infection in Taiwan: evaluation of the immunolinked immunoabsorbent assay and agar gel immunodiffusion test. Jpn J Vet Res 39:107-115, 1991.
103. Werling D; Sileghem M; Lutz H; et Langhans W: Effect of bovine leukemia virus infection on bovine peripheral blood monocyte responsiveness to lipopolysaccharide stimulation in vitro. Vet Immunol Immunopathol 48:77-88, 1995.
104. Wilesmith JW: Needle transmission of bovine leucosis virus. Vet Rec 104:107, 1979.
105. Wilesmith JW: Some observations of the epidemiology of bovine leukosis virus infection in a large dairy herd. Res Vet Sci 28:10-16, 1980.
106. Jakobson B; Brenner J; Ungar-Waron H; et Trainin Z: Cellular immune response cytokine expression during the initial stage of bovine leukemia virus (BLV) infection determines the disease progression to persistent lymphocytosis. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 23(3):797-208, 2000.
107. Yin SA; Makara R; Pan Y; Ishiguru H; Ikeda M; Numakunai S; Garyo M; et Okada K: Relation between phenotype of tumor cells and clinico pathology in bovine leucosis. J Vet Sci 65(5):559-606, 2003.

Trabajo recibido el 03.05.05 nº de referencia 070516_REDNET. Enviado por su autor, el negro, miembro de la [Comunidad Virtual Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org) ®. Publicado en [REDNET](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet)® el 01/07/05.

Se autoriza la difusión y reenvío de esta publicación electrónica en su totalidad o parcialmente, siempre que se cite la fuente, enlace con Veterinaria.org - www.veterinaria.org y [REDNET](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet)® www.veterinaria.org/revistas/redvet y se cumplan los requisitos indicados en [Copyright](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet)

(Copyright) 1996-2005. [Revista Electrónica de Veterinaria REDNET](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet)®, ISSN 1695-7504 - [Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org)® - [Comunidad Virtual Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org)®