



UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL DIAGNÓSTICO
DE LA LEUCEMIA VIRAL FELINA**

SERVICIO PROFESIONAL

MIGUEL AGUADO SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR

MC. Salvador Padilla Arellanes

Morelia Michoacán septiembre de 2009.



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL DIAGNÓSTICO
DE LA LEUCEMIA VIRAL FELINA**

SERVICIO PROFESIONAL

MIGUEL AGUADO SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
VETERINARIO ZOOTECNISTA

Morelia Michoacán septiembre de 2009.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por ustedes estoy aquí, sin ustedes creo que nunca lo hubiera logrado ya que son mi fortaleza para salir adelante, no me rendiré por que quiero lograr todos mis sueños y lo que mas deseo es que se sientan orgullosos de mi. Son lo más importante de mi vida y gracias por todo el esfuerzo que hacen día a día por sacarnos adelante a mí y a mis hermanos, ni mil años me bastarían para agradecerles todo los sacrificios que han hecho por mi.

A MIS FAMILIARES

Son una parte muy importante de mi vida, gracias por escucharme en los momentos que quería ser escuchada, sus consejos y platicas, los tengo presentes todo el tiempo. Gracias por creer y confiar en mi, no los defraudare y siempre contarán conmigo.

A MIS AMIGOS

Espero siempre contar con su apoyo, nunca olvidare esos momentos de angustia, de alegría, de tristeza y sobretodo esos momentos difíciles que pensamos que no tenían remedio y sin embargo lo superamos juntos, y estando juntos eran mas fáciles de lo que creíamos. A todos aquellos que les hable cuando me sentía mal y siempre me escucharon aunque sea para regañarme, quiero decirles que aquí también tienen una amiga y que los apoyará en todo lo que pueda.

A MI ASESOR

A usted que sin pensarlo acepto ayudarme y esos regaños créame me hacen sentir bien y ponerme retos, espero algún día ser como usted de excelente médico y ser humano, muchas gracias amigo.

A MIS PROFESORES

Al paso de la carrera tuve unos buenos y otros muy malos sin embargo cada semestre aprendí cosas nuevas, aunque tengo que agradecer a la CVUM y a sus académicos los cuales me dieron la formación cínica que tanto necesito, y en especial a la persona de la que aprendí la mayor parte de lo que se, MC. Salvador Padilla Arellanes, quien me acepto como su amigo y jamás se negó a enseñarme lo que el sabe.

DEDICATORIA

Le quiero dedicar esta tesina a mis padres los cuales sin dudar me apoyaron en lo que necesitaba para mi formación como MVZ, sin ellos hubiera sido muy complicado. A mi mejor amigo Canek, que, me apoyó en lo que necesitara, también quiero dedicarle este trabajo a mi mejor amiga la cual conocí en la CVUM, ella siempre me apoyo y me dio ánimos para enfrentar lo que se me pusiera adelante. Así con el apoyo de mis seres queridos seguiré preparándome cada día y tener la mente y corazón abierto para enfrentarme a la vida de allá afuera.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ETIOLOGÍA	3
2.1. Origen viral	4
2.2. Genoma y proteínas del ViLeF	6
2.3. Subgrupos de ViLeF	8
3. EPIDEMIOLOGÍA	11
3.1. Prevalencia	12
3.2. Transmisión	14
4. PATOGÉNESIS	18
4.1. Etapas de la Viremia por ViLeF	18
4.2. Infección latente	22
4.3. Infección atípica	26
5. HALLAZGOS CLÍNICOS	27
5.1. Tumores	28
5.1.1. Linfoma y leucemia linfoide	30
5.1.2. Neoplasia hematopoyética (trastornos mieloproliferativos)	36
5.1.2.1. Leucemias	36
5.1.2.2. Mielofibrosis	38
5.1.2.3. Fibrosarcoma	39
5.1.2.4. Otros tumores	40
5.2. Disfunción hematológica no neoplasia	41
5.2.1. Anemia	43
5.2.2. Anormalidades plaquetarias	46
5.2.3. Anormalidades leucocitarias	47
5.2.4. Síndrome similar a panleucopenia felina	48
5.3. Inmunosupresión	48
5.4. Enfermedad de la piel	51
5.5. Enfermedades mediadas por respuesta inmune	52
5.6. Otros síndromes	52
5.6.1. Enteritis asociada con ViLeF (EAV)	52
5.6.2. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida felina por ViLeF	53
5.6.3. Trastornos reproductivos	54
5.6.4. Síndrome del gatito apagado	54
5.6.5. Neuronopatía	54
5.6.6. Hepatopatía	56
6. DIAGNÓSTICO	57
6.1 Pruebas de ViLeF	57
6.1.1. Pautas generales	57
6.1.2. Metodología	59
7. TRATAMIENTO	67
7.1. Manejo de gatos infectados con ViLeF	67
7.1.1. Hogares infectados con ViLeF	67
7.1.2. Gatos individuales	68
7.2. Tratamiento de enfermedades asociadas con ViLeF y precauciones sobre fármacos	70
7.2.1. Síndromes de supresión de médula ósea	71
7.2.2. Linfoma y leucemia	74
7.3. Quimioterapia antiviral	77

7.3.1. Zidovudina	78
7.3.2. Didanosina	80
7.3.3. Zalcitabina	80
7.3.4. Ribavirina	80
7.3.5. Fosmet	81
7.3.6. Suramina	81
7.4. Tratamiento con anticuerpos	81
7.5. Tratamiento inmunomodulador	82
7.5.1 Interferón- α	82
7.5.2. Interferón- ω	84
7.5.3. Parapoxvirus avis y parapoxvirus ovis	85
7.5.4. Acemanano	85
7.5.5. Proteína A de estafilococo	86
7.5.6. Propionibacterium acnés	86
7.5.7. Bacilo de Calmette-Guérin	87
7.5.8. <i>Serratia marcescens</i>	87
7.5.9. Tratamiento de sarcomas felinos inducidos por virus	87
8. PREVENCIÓN	88
8.1. Consideraciones generales	88
8.2. Estrategias de pruebas y retiro	89
8.3. Vacunación	90
8.3.1 Eficacia e historia	90
8.3.2. Sarcomas asociados a vacuna	92
9. LITERATURA CONSULTADA	97

1. INTRODUCCIÓN

El virus de leucemia felina (ViLeF) fue descrito por primera vez por William Jarrett y colaboradores en 1964, cuando se observó el brote de partículas virales de la membrana de linfoblastos malignos de un gato con linfoma natural (Bechtel, 1999). Se mostró que el virus provoca una malignidad similar cuando se le inyecta en forma experimental en gatos saludables, y por lo tanto se probó que es capaz de producir neoplasia linfocítica. A pesar de que se observaron grupos de gatos domésticos con linfoma en durante muchos años, una etiología infecciosa no se consideró probable hasta el descubrimiento del ViLeF. Sin embargo, después de este descubrimiento, se asumió que ViLeF provocaba todos los tumores hematopoyéticos en gatos, sin importar si éstos permanecían positivos al virus (Hardy, 1981). Actualmente, se acepta que otros factores cumplen papeles más importantes que el ViLeF para el desarrollo de neoplasias, específicamente en gatos mayores.

La infección por ViLeF ocurre en forma global (Cotter, 1998). Durante muchos años después de su descubrimiento, se consideraba que el ViLeF 1) era el principal flagelo en gatos, 2) explicaba la mayoría de las muertes relacionadas con enfermedades en gatos domésticos y 3) era el responsable de más síndromes clínicos que cualquier otro agente (Shimoda, 2000). Se había estimado que el ViLeF provocaba aproximadamente la tercera parte de todas las muertes por cáncer en gatos, y que una cantidad aún mayor de gatos infectados morían por anemia y enfermedades infecciosas provocadas por efectos supresores del virus en la médula ósea y el sistema inmunológico (Cotter, 1998). Sin embargo,

hoy en día están cambiando tales presunciones, porque la prevalencia e importancia del ViLeF como patógeno en gatos está disminuyendo, principalmente debido a los programas de erradicación, pruebas, y al uso rutinario de vacunas contra el virus.

2. ETIOLOGÍA

El ViLeF, es un retrovirus de gatos domésticos, miembro de la subfamilia de retrovirus Oncornavirus, y contiene un centro proteínico con ARN de cadena simple protegido por envoltura. Es un agente exógeno que se replica dentro de muchos tejidos, incluso la médula ósea, las glándulas salivales y el epitelio respiratorio. El virus no es citopático y escapa de la célula mediante brotación de la membrana celular (figs. 1 y 2). Puede provocar enfermedad clínica relacionada con neoplasias con los sistemas inmunológicos y hematopoyéticos.

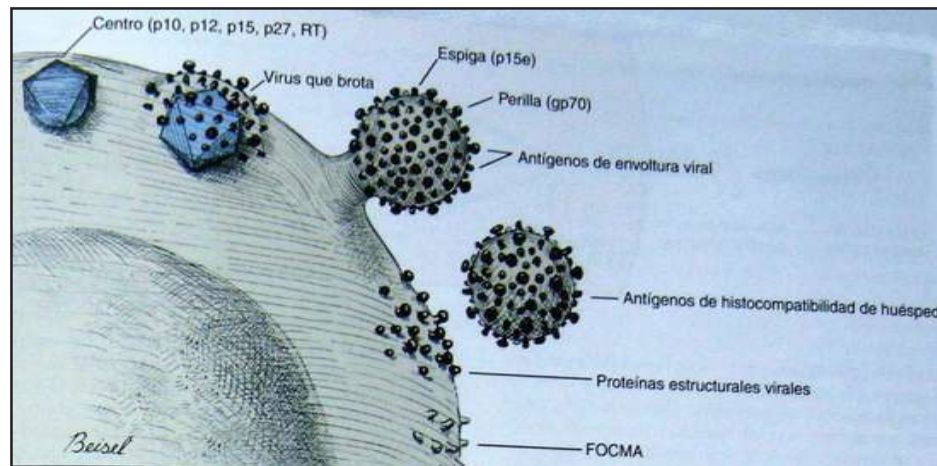


Fig. 1 Producción y liberación de virus de una célula maligna felina. Los antígenos de envoltura viral pueden tener formas de espiga o perilla. Es posible que aparezcan antígenos de histocompatibilidad de huésped en el virus cuando brota de la membrana celular. Pueden aparecer proteínas estructurales virales en la célula huésped. La replicación viral también puede en células no malignas (Green, 2008).

Después de la infección inicial, si no interviene la respuesta inmunitaria, el ViLeF se propaga a la médula ósea e infecta las células precursoras hematopoyéticas. En las células infectadas, se transcriben las copias de ADN viral, que se insertan en forma aleatoria en el ADN del huésped (fig. 3). Después

de que se integra este provirus, la división celular da como resultado células hijas que también contienen ADN viral. Esta capacidad de convertirse en parte del propio ADN del huésped es el factor más importante de la presencia de por vida del virus después de la infección de la médula ósea. En consecuencia, deben reconocerse y destruirse todas las células infectadas para eliminar una infección. Después de que se infecta la reserva de células madres inmunológicas y hematológicas, es poco probable la verdadera eliminación del virus (Levy, 2000).

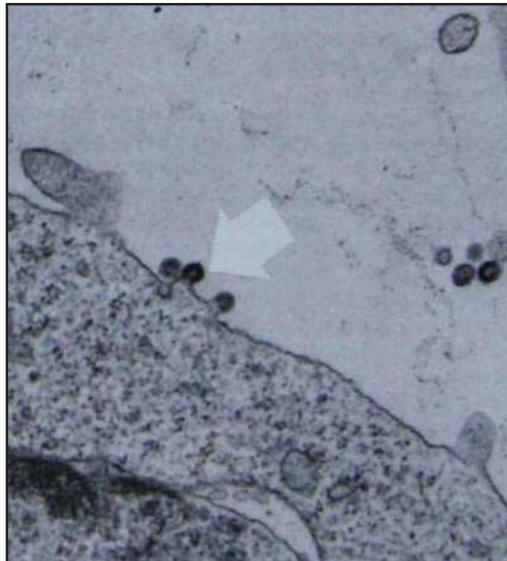


Fig. 2 Vista ultra estructural de la brotación de ViLeF de la superficie celular (flecha). (Green, 2008).

2.1 Origen viral

En los gatos se encuentran tanto retrovirus exógenos (extraños, "patogénicos") como endógenos (heredados, "no patogénicos"). Los virus exógenos patogénicos que pueden transmitirse en forma horizontal entre gatos incluyen ViLeF, virus de inmunodeficiencia felina (VIF) virus de formación de sincicios felinos (VFSFe), que es generalizado pero de baja patogenicidad.

Sobre la base de similitudes en secuencias de nucleótidos, se determinó que el ViLeF evolucionó a partir de un virus en un antepasado de la rata. Es probable que este suceso haya ocurrido a fines del Pleistoceno, hace 10 millones de años, en el desierto de África del Norte. Los antepasados de las ratas y los gatos deambulaban libremente y el virus se transmitió a los gatos por la ingestión o mordedura de ratas. Es posible que la propagación inicial de ViLeF entre gatos se haya inhibido por la aridez del desierto de África del Norte (Green, 2008).

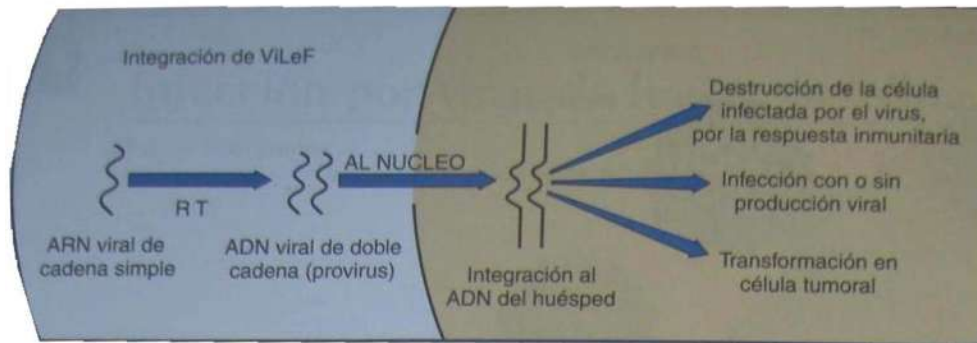


Fig. 3. Formación de ViLeF e integración a las células. (RT, transcriptasa reversa.) (Green, 2008).

Se dividió el ViLeF en varios subgrupos (según el mapa genético), pero sólo el subgrupo ViLeF-A es infeccioso y se transmite entre gatos. Los otros subgrupos (ViLeF-B, ViLeF-C, ViLeF-*myc*) no se transmiten entre gatos en circunstancias naturales, pero pueden generarse de nuevo en un gato infectado con ViLeF-A mediante mutación y recombinación del genoma de este virus con genes celulares o genes de retrovirus endógenos en el genoma del gato. Además, el virus de sarcoma felino (VSFe) es una recombinación del genoma del ViLeF-A

con genes celulares asociados con cáncer (protooncogenes) y se genera de nuevo en un gato infectado con ViLeF-A.

Ciertos retrovirus no patogénicos endógenos (por ej., virus RD-114, ViLeFen, virus MAC-1) están presentes normalmente en el genoma de la población felina y se heredan mediante transmisión de gatos a gatitos por línea germinal. Estos factores endógenos de ADN pro-viral (también llamado *pecado proviral*) no pueden ser inducidos a producir partículas virales infecciosas. Están presentes pero no se replican en todas las células felinas. Su principal importancia radica en que estas fracciones de ADN pueden llegar a recombinarse con el ADN de ViLeF-A, si ocurre tal infección, y por lo tanto aumentar la patogenicidad de este virus. El RD-114 es el retrovirus felino endógeno más estudiado. A pesar de que no existe evidencia que muestre la patogenicidad del RD-114, ni ninguna respuesta inmunitaria a éste en gatos, es posible que cumpla un papel en la diferenciación fetal normal. El RD-114 está relacionado más estrechamente con un retrovirus endógeno de babuino y sólo vagamente relacionado con ViLeF (Cotter, 1998).

2.2 Genoma y proteínas de ViLeF

El ViLeF es un retrovirus típico, que contiene ARN de cadena simple que se transcribe mediante la enzima transcriptasa inversa (RT) a ADN, el denominado provirus, que se integra posteriormente al genoma celular. La secuencia genética contiene repeticiones terminales largas (RTL), que son secuencias repetidas que poseen una función reguladora y controlan la expresión de los otros genes virales, pero en general no codifican un producto proteínico. Desde el extremo 5' al 3' el

orden genético es RTL-*gag-pol-env*-RTL (tabla 1). Dentro de las RTL, las secuencias de aumento recurrentes (SAR) se encuentran con frecuencia en leucemias mieloides de gatos, y se cree que están asociadas con oncogénesis (Green, 2008).

Resumen del mapa genético y la función de las proteínas de ViLeF			
GEN	UBICACIÓN	TIPO	FUNCIÓN
<i>gag</i>	centro		Base de pruebas de AF indirecto y ELISA, enfermedad de complejo inmunológico y efectos citotóxicos.
		P15c	Proteína de matriz
		P12	Desconocida
		P27	Proteína de cápside, utilizada comúnmente para realizar pruebas
		P10	Proteína de nucleocápside
<i>pol</i>	Centro	RT	Copia de las proteínas virales en la hebra de ADN complementario
<i>env</i>	envoltura	gp70	Unidad de superficie externa; antígenos específicos de tipo A, B y C; responsable de anticuerpo neutralizador o protector contra infección viral
		P15e	Proteína transmembrana; inmunodepresión viral

(Green, 2008)

Tabla 1. P, Proteína (el numero es el peso molecular en kilodaltones); *gp*, glucoproteína; *gag* gen del antígeno asociado a grupo; *pol*, polimerasa; *env*, envoltura; RT, transcriptasa inversa; AF, anticuerpo fluorescente; ELISA, ensayo de inmunoabsorción ligada a enzima.

El gen *gag* (antígeno asociado a grupo) codifica las proteínas estructurales internas, incluso p15c, p12, p27 y p10. La proteína *gag* p27, que se usa para detección clínica de ViLeF, se produce en células infectadas por virus en cantidades que exceden las necesarias para la unión de nuevas partículas virales. Por lo tanto, es abundante en el citoplasma de células infectadas individuales y también en el plasma de gatos infectados, razón por la cual la mayoría de las pruebas inmunocromatográficas disponibles, como el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o los ensayos de anticuerpo fluorescente (AF), están diseñadas para detectar esta proteína. La p27 libre no sólo circula en el plasma

sino que además se libera en lágrimas y saliva, donde también puede detectarse. El gen *pol* (polimerasa) especifica la enzima viral RT, responsable de la síntesis de ADN en la plantilla de ARN. El gen *env* (envoltura) codifica los componentes gp70 y p15e de envoltura. La proteína *env* gp70 define el subgrupo viral y parece importante en la inducción de inmunidad. Los anticuerpos anti-gp70 son específicos de subgrupo y dan como resultado neutralización viral e inmunidad a reinfección. Por lo tanto, esta proteína es importante en la resistencia natural y como blanco para la producción de vacunas. Se cree que la proteína p15e transmembranal interfiere con la respuesta inmunológica celular del huésped, y así facilita la persistencia viral.

2.3 Subgrupos de ViLeF

Los tres subgrupos de ViLeF más importantes (ViLeF-A, ViLeF-B, ViLeF-C) se clasificaron sobre la base de pruebas de interferencia, neutralización viral y capacidad para replicarse en tejidos no felinos (tabla 2). Solo el ViLeF-A es contagioso y se pasa en forma horizontal entre gatos en la naturaleza. Los subgrupos B y C evolucionan de nuevo en un gato infectado con ViLeF-A mediante mutación y recombinación entre este último virus y secuencias retrovirales endógenas o celulares contenidas en el ADN felino normal. La replicación de ViLeF-B y C sólo es posible con la ayuda de ViLeF-A, porque se reemplazan importantes secuencias genómicas en estos virus recombinantes. Las funciones de ayuda propuestas para el ViLeF-A incluyen aumento de eficacia de replicación, evasión inmunológica y rescate de replicación para viriones defectivos de ViLeF-B y ViLeF-C Sin embargo, en ciertos experimentos, fue posible inducir

replicación sin ViLeF-A. En gatitos libres de patógenos específicos (SPF) recién nacidos se estableció una infección experimental con ViLeF-B o C sin ViLeF-A (Lappin, 1995). Sin embargo, todos los gatos infectados en forma natural llevan el subgrupo A solo o combinado con subgrupo B, C o ambos. Por lo tanto, si se producen anticuerpos contra el subgrupo A, el gato está protegido.

Tala 2			
Subgrupos de ViLeF			
SUBGRUPOS VIRALES	FRECUENCIA DE AISLAMIENTO EN GATOS POSITIVOS A ViLeF	ENFERMEDAD ASOCIADA	COMPROBACIÓN POR ESPECIE DE REPLICACIÓN IN VITRO
A	100% de los gatos virémicos, levemente patogénicos pero altamente contagiosos, levemente citopatogénicos.	Neoplasia hematopoyética; en forma experimental, es posible que provoque hemólisis.	Gato, conejo, cerdo, visón, seres humanos.
B	Ocurre con subgrupo A en el 50% o mayor porcentaje de los gatos con enfermedad neoplásica (linfoma).	No patogénico por sí mismo, virulento en recombinación con subgrupo A, no contagiosos.	Gato, perro, hámster, cerdo, seres humanos.
C	Se aísla con poca frecuencia, surge de mutación de subgrupo A de ViLeF.	Anemia no regenerativa y mielosis eritrémica, no se replica y no es contagiosa.	Gato, perro, cabayo, seres humanos.
T	Altamente citopático, virus trópico de células T; afinidad para dos proteínas celulares de huésped: Pit1 y FeLIX; evolucionó a partir de el subgrupo A.	Linfopenia, neutropenia, fiebre, diarrea.	Gato.

(Green, 2008)

Tabla 2. El subgrupo T es una variante de el subgrupo A. los cambios en la proteína de envoltura dan como resultado el aumento de citopatogenicidad de las cepas T.

La patogenicidad de los subgrupos B y C es más alta que la del subgrupo A (Robertson, 1997). Se demostró que las diferentes propiedades de las proteínas de envoltura en los distintos subgrupos son el determinante patogénico principal, pero no se comprenden bien los mecanismos por los cuales las diferencias de envoltura influyen en la patogénesis (Moser, 1998). El subgrupo B se asocia comúnmente con malignidades. El subgrupo C es poco frecuente y se asocia principalmente con anemia no regenerativa. En infecciones experimentales, una

cepa de ViLeF-B (cepa de Rickard) provocó linfoma en casi el 100% de los gatitos para el primer año de infección, mientras que los aislados del subgrupo C provocaron anemia fatal no regenerativa en repetidas ocasiones. La inoculación simultánea del subgrupo A combinado con el B se asoció con una infección atenuada con respecto a la provocada por el subgrupo A solo. Por lo tanto, es posible que el subgrupo B actúe como una vacuna atenuada. Un cuarto subgrupo de ViLeF, el subgrupo T, resulta altamente citolítico para los linfocitos T y provoca inmunosupresión grave (Barnett, 2003).

3 EPIDEMIOLOGÍA

En la naturaleza, se informó que el ViLeF infecta principalmente gatos domésticos. Los informes de casos en félidos no domésticos son pocos, y el virus no parece enzoótico en felinos silvestres además de los gatos monteses europeos (*Felis silvestris*) en Francia y Escocia (Daniels, 1999). Existe evidencia que muestra que otros félidos salvajes pueden ser susceptibles. Se encontró un linfoma de células T multicéntrico asociado con infección por ViLeF en un chita de Namibia (*Acinonyx jubatus*) cautivo (Marker, 2003). También se detectó ViLeF en un lince rojo (*Felis rufus*) macho castrado; el animal, de 11 meses de edad, había sido criado en cautiverio y mostraba letargía, anorexia, neutropenia, linfopenia y anemia no regenerativa (Sleeman, 2001). La introducción de este virus en poblaciones de félidos no domésticos libres y cautivos podría provocar consecuencias graves para su salud y supervivencia.

Existe evidencia que muestra que el ViLeF podría replicarse en tejidos no félidos (véase la tabla 2). Por ejemplo, el ViLeF-B se replica en células de gatos; perros, vacas, cerdos, hámsters, monos y seres humanos; el subgrupo C se replica en células de gatos, perros, cobayos y seres humanos. A pesar de que no ocurren transformaciones malignas en cultivos celulares no felinos, pudo inducirse infección experimental con ViLeF con desarrollo de linfomas en perros jóvenes y monos tí; en infecciones experimentales con VSF_e, se logró provocar fibrosarcomas en no félidos *in vivo*. Se creyó que el ViLeF-A sólo se replicaba en células felinas *in vitro* y que la infección *in vivo*, que siempre requiere ViLeF-A, no puede ocurrir en no félidos. Sin embargo, se encontró que 2 aislados independientes de ViLeF-A del Reino Unido y los Estados Unidos también infectaron varias líneas celulares no felinas, incluso células de seres humanos, conejos, cerdos y

visones (Nakata, 2003). No obstante, no se realizaron informes sobre la transmisión natural de ViLeF a no félicos.

3.1 Prevalencia

La infección de ViLeF por gatos domésticos existe en todo el mundo. En contraposición con la infección por VIF, en la que la prevalencia varía significativamente, la frecuencia de infección por ViLeF en gatos libres es similar en todo el mundo y varía entre 1 y 8% en gatos saludables. Se informaron frecuencias de infección de hasta 21% en estudios grandes de gatos enfermos (Levy, 2000). Originalmente, ciertas enfermedades, como linfoma y leucemia, se asociaban con frecuencias muy altas (hasta 75%) de infección por ViLeF o peritonitis infecciosa felina (PIF; hasta 32%). En los últimos años, estas enfermedades resultaron más comunes en gatos cuyas pruebas de ViLeF fueron negativas, porque la prevalencia general de ViLeF disminuyó (Cotter, 1997).

Existe evidencia clara de que la frecuencia general de infección por ViLeF está disminuyendo. Por ejemplo, Tufts Veterinary Diagnostic Laboratory evalúa anualmente 1500 a 2400 resultados de pruebas de ViLeF entregados por médicos de gatos saludables y enfermos. Se observó una disminución gradual pero importante 8% en 1989 a 4% en 1995 en la cantidad de resultados positivos (Cotter, 1998). Una frecuencia general de seroprevalencia en Japón fue de 2,9%, con frecuencias de infección mayores en sitios urbanos y sureños que en los norteños y suburbanos (Maruyama, 2003). Alemania mostró una disminución clara de la prevalencia durante los últimos 20 años, de 5 a 2,5%. Esta menor proporción es particularmente cierta en hogares para gatos. La disponibilidad de pruebas en estas instalaciones cerradas hizo posible que retiraran a

todos los animales infectados. En forma similar, la práctica actual de pruebas en refugios animales y la evaluación de los gatos nuevos que ingresan a un hogar contribuyó a la disminución de la prevalencia. La vacunación también cumple este papel, pero los estudios epidemiológicos sugieren que las pruebas y la práctica de retirar animales son más eficaces que la vacunación (Romatowsky, 1997). La primera vacuna se introdujo en 1985, pero la disminución observada en la frecuencia de infección general comenzó con anterioridad (Levy, 2000).

La prevalencia de ViLeF es mayor en gatos a los que se les permite salir, porque se requiere contacto directo para la transmisión. En un estudio en Estados Unidos, la prevalencia de anticuerpos (que predice exposición) se relacionó claramente con la cantidad de tiempo pasado en el exterior y el grado de exposición a otros gatos. En un estudio en Boston y Detroit, los gatos, a muchos de los cuales se les permitía salir a pasear, presentaban 63 y 47%, respectivamente, de frecuencias de anticuerpos positivos, mientras que el nivel fue sólo del 5% en los gatos de Nueva York (confinados principalmente a departamentos a gran altura) (Pedersen, 1988).

Los grupos de riesgo para infecciones por VIF y ViLeF son diferentes. Mientras que los machos enteros libres que pelean presentan el riesgo más alto de adquirir infección por VIF, la de ViLeF es la infección de los "gatos sociales", porque se propaga mayormente por los contactos sociales. Por lo tanto, en contraposición con la infección por VIF, que se transmite principalmente mediante mordeduras, comportamiento común entre gatos machos debido a su propensión a la pelea, la infección por ViLeF se encuentra en hembras y machos casi en igual proporción, con una frecuencia levemente mayor en machos. Esto puede ser el resultado del comportamiento de deambular, que es más

común en gatos machos, y el posterior aumento de cantidad de contactos felinos. En un estudio, se realizaron pruebas a 733 gatos libres sin dueño en Ráleigh, Carolina del Norte, y 1143 en Gainesville, Florida, en busca de infección por VIF y ViLeF, y la prevalencia de esta última no fue significativamente diferente entre machos (4,9%) y hembras (3,8%) (Lee, 2002).

A pesar de que ninguna raza está predispuesta a infección con ViLeF, ésta es menos frecuente en gatos de raza hoy en día, principalmente, porque se los mantiene dentro del hogar. Además, la conciencia de la comunidad de criadores de gatos sobre este virus conduce a realizar pruebas con frecuencia y evitar introducir un gato infectado en una población felina cerrada (Green, 2008).

3.2 Transmisión

El ViLeF es contagioso y se propaga por contacto directo entre gatos que liberan virus y gatos susceptibles. La transmisión ocurre principalmente por medio de la saliva, donde la concentración del virus es más alta que en el plasma. Los gatos virémicos liberan constantemente millones de partículas virales en la saliva. La concentración del virus en la saliva y la sangre de gatos virémicos saludables es tan alta como en aquellos con signos de enfermedad. El ViLeF se pasa con eficacia en forma horizontal entre gatos comunitarios que mantienen contacto cercano prolongado. El comportamiento social, como compartir platos de comida y agua, acicalarse mutuamente y utilizar áreas de arena sanitaria comunes, son los medios más eficaces de transmisión. Aunque el virus puede ingresar en muchos tejidos, líquidos corporales y secreciones, es menos probable que se propague mediante la orina y la materia fecal. Las pulgas se consideraron una fuente

potencial de transmisión, porque se detectó el ARN de ViLeF en éstas y en su materia fecal (Vobis, 2003) Puede ocurrir transmisión iatrogénica por medio de agujas, instrumentos, fómites o transfusiones de sangre contaminada.

La envoltura viral es soluble en lípidos y susceptible a desinfectantes, jabones, calor y secado. El virus se inactiva fácilmente en el ambiente a los pocos segundos. Por lo tanto, se requiere el contacto estrecho entre gatos para la propagación de la infección, y no es posible la transmisión indirecta (por ej., por medio de seres humanos). Los gatos únicos que se mantienen estrictamente dentro del hogar no corren riesgo de adquirir infección. Es sólo por la latencia y la reactivación potencial que en ocasiones se detecta viremia en gatos de mediana edad que vivieron solos dentro del hogar desde que se los adoptó cuando eran cachorros. Debido a la labilidad viral, no se necesita un período de espera antes de introducir un gato nuevo en un hogar después de retirar uno infectado. El ViLeF no representa un peligro en un hospital veterinario o una pensión, siempre que se aloje a los gatos por separado, y rutinariamente se desinfecten las jaulas y laven las manos antes de manejar a los animales. El ViLeF se mantiene en la naturaleza porque los gatos infectados pueden vivir y liberar virus durante varios años.

Ocurre transmisión vertical de madre a gatitos. Los recién nacidos pueden infectarse en forma transplacentaria o cuando la madre los lame y amamanta. También puede ocurrir transmisión en gatas infectadas en forma latente (y que por lo tanto presentan resultados negativos en pruebas de rutina), porque es posible que una infección latente se reactive durante la preñez. Además, se describió la infección por ViLeF aislada de las glándulas mamarias de gatos negativos a ViLeF, con transmisión del virus por medio de la leche. Si ocurre infección intrauterina, es común la falla reproductiva como resorción fetal,

aborto y muerte neonatal, aunque hasta el 20% de los gatitos infectados en forma vertical pueden sobrevivir al período neonatal y convertirse adultos con infección persistente (Levy, 2000). Es posible observar que los gatitos recién nacidos de gatas infectadas presentan resultados de pruebas de antígenos negativos a ViLeF en el momento del nacimiento, pero que se vuelven positivos después de algunas semanas a meses, cuando el virus comienza a replicarse. Por lo tanto, si la gata o algún gatito de la camada están infectados, debe tratarse a toda la familia como si también lo estuviera y se los debe aislar de gatos no infectados (Levy, 2000).

La susceptibilidad a la infección por ViLeF es más alta en gatitos jóvenes. Los estudios en un hogar con muchos gatos infectados con ViLeF mostraron que 7 a 10 gatitos introducidos a los 3 meses de edad se volvieron virémicos dentro de los 5 meses, mientras que sólo 3 de 17 adultos en el mismo hogar se volvieron virémicos después de 7 años, (Cotter, 1998). La infección experimental es difícil o incluso imposible en gatos adultos saludables. Según las cepas de ViLeF utilizadas, puede ser difícil lograr infección incluso en gatitos mayores de 16 semanas de edad (Hoover, 1995). Esta resistencia etaria es independiente de la inmunidad por contacto previo o vacunación. Una explicación para este fenómeno es que la cantidad de receptores celulares necesarios para que el ViLeF-A ingrese en las células blanco parece disminuir en gatos mayores, por lo que el establecimiento de la infección resulta más difícil. No se identificaron por completo los receptores celulares, y parece que existen diferencias que dependen de la cepa. Por ejemplo, el ViLeF trópico de células T no puede infectar células a menos que se presente una molécula receptora clásica múltiple que cubre membranas y un segundo correceptor o factor de entrada. Esta proteína celular puede trabajar como proteína transmembrana o compuesto soluble para facilitar la infección. Es posible que la resistencia etaria a ViLeF

también esté relacionada con la maduración de la función de macrófagos (Hoover, 1995). Además, dicha resistencia parece existir en la naturaleza; la prevalencia de anticuerpos anti-ViLeF aumenta constantemente con el tiempo, lo que indica un aumento de exposición al virus durante toda la vida. En un estudio en Escocia, solo el 6% de gatitos menores de 5 meses presentaban anticuerpos anti-ViLeF. El porcentaje aumentaba a 55% para el primer a segundo años de edad y a 74% para el tercera (Pedersen, 1988). A pesar de la evidencia sobre el aumento de exposición a ViLeF a lo largo de la vida, la frecuencia acumulada de viremia persistente es opuesta a la producción de anticuerpos. De 8642 casos de ViLeF informados por hospitales escuela veterinarios de América del Norte desde 1973, la frecuencia más alta de viremia se informó en gatos menores de 2 años de edad. A pesar de que se describió infección de ViLeF en gatos de todas las edades, la frecuencia disminuía consistentemente a medida que los gatos crecían. Si se tienen en cuenta estos resultados además de los estudios sobre anticuerpos, esto sugiere que, a pesar de que la exposición a ViLeF se acumula con la edad, la susceptibilidad a desarrollar viremia persistente después de la infección disminuye simultáneamente. Sin embargo, la resistencia relacionada con la edad no es absoluta y depende de la presión de la infección. El riesgo de desarrollar viremia persistente aumenta también en gatos adultos cuando se los aloja junto a otros que liberan ViLeF. Esto se demuestra por el aumento de frecuencia de gatos virémicos en hogares con infección endémica de ViLeF, y estudios de exposición natural en los que cierto porcentaje de gatos se vuelve positivo a ViLeF a lo largo de los años cuando se lo aloja junto con gatos infectados. Sin embargo, el riesgo de que un gato adulto se vuelva persistentemente virémico después de un contacto corto con un gato que libera ViLeF es por cierto muy bajo, y probablemente más bajo que el riesgo de desarrollar sarcomas asociados a vacunas contra ViLeF. Por lo tanto, dicha vacunación debe considerarse con cuidado en gatos adultos.

4. PATOGENESIS

El resultado de la infección por ViLeF es muy diferente en cada gato. A pesar de que depende principalmente del estado inmunológico y la edad del gato, también se ve afectado por la patogenicidad del virus, la presión de la infección y la concentración viral.

4.1 Etapas de la viremia por ViLeF

En las figuras 4 y 5 y la tabla 3, se describen diferentes cursos, resultados y clasificaciones de infección por ViLeF. Después de la infección inicial, que ocurre comúnmente por vía oronasal, el virus se replica en el tejido linfático local en la zona orofaríngea. En muchos gatos inmunocompetentes, una respuesta inmunitaria mediada por células (RIMC) eficaz detiene la replicación viral, y el virus se elimina por completo del cuerpo. En general, estos gatos presentan niveles altos de anticuerpo neutralizador y se los llama gatos regresores. En estos animales, el virus nunca se propaga en forma sistémica, y no se detecta la infección porque nunca reaccionan en forma positiva con los métodos de prueba de antígenos. Esto explica por qué la mayoría de los gatos en una población muestra evidencia de exposición por la presencia de anticuerpos anti-ViLeF después del contacto con el virus, pero sólo una proporción pequeña se vuelve realmente virémica. Estos gatos regresores construyen una inmunidad muy eficaz se llama viremia transitoria. En la mayoría de los gatos, la viremia transitoria sólo dura 3 a 6 semanas (con un máximo de 16 semanas). Durante este tiempo, los gatos liberan virus y son infecciosos; muchos pueden eliminar la viremia en una etapa muy temprana, antes de que se infecte la médula ósea. Estos gatos ponen fin a la viremia y además eliminan el virus del cuerpo por completo. También desarrollan una inmunidad muy eficaz y están protegidos contra

nuevas exposiciones al virus. Presentan un riesgo bajo de desarrollar enfermedades relacionadas con ViLeF.

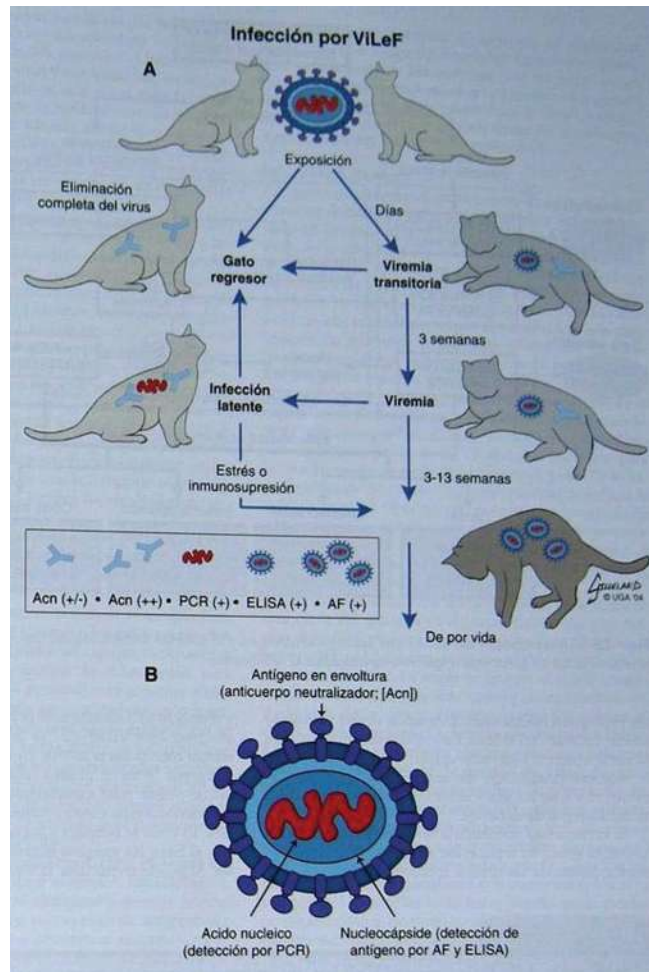


Fig. 4. A, curso temporal de la infección por ViLeF. B, partes del virus (Green, 2008).

Después de aproximadamente 3 semanas de viremia, se involucran las células de la médula ósea, y las células precursoras hematopoyéticas afectadas producen granulocitos y plaquetas infectados que circulan en el cuerpo. En este momento, se desarrolla un alto nivel de viremia y se infectan los órganos linfáticos y las glándulas salivales con hasta 1 millón de virus por mililitro de saliva. A partir de entonces, también se detecta el antígeno viral en plaquetas y granulocitos mediante pruebas como AF directo, que detectan antígeno intracelular. En contraposición con las pruebas de antígeno (por ej., ELISA) que

detectan antígeno libre p27 y rinden resultados positivos durante la primera viremia, los estudios de AF directo dan resultados positivos posteriormente y sólo después de que la infección se establece en la médula ósea. Esto explica los resultados discordantes entre ELISA y AF directo.

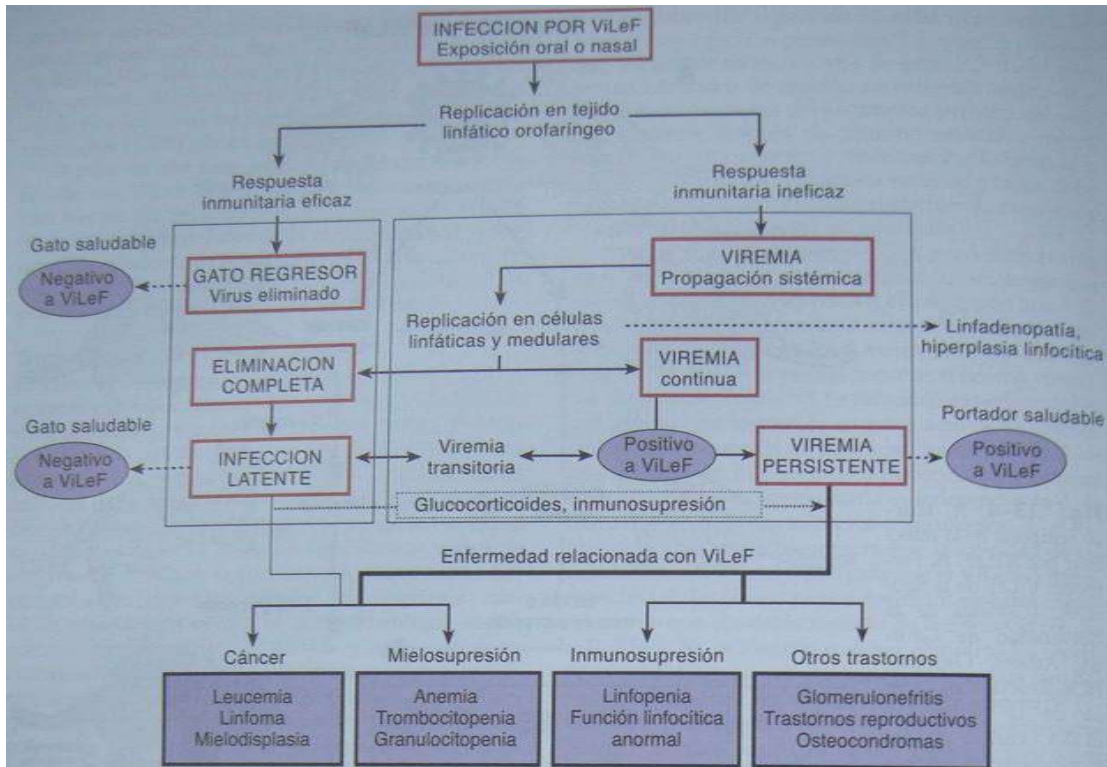


Fig. 5. Interacciones del ViLeF con las células huésped y el sistema inmunológico, que conducen a diversos problemas clínicos en gatos con respuestas inmunológicas deficientes (Green, 2008).

Incluso si se infecta la médula ósea, cierto porcentaje de gatos pueden eliminar la viremia; cuanto mayor sea el tiempo de duración de la viremia, será menos probable que los gatos puedan eliminarla. Sin embargo, después de que se infectan las células de la médula ósea (después de 3 semanas de viremia), los gatos no pueden eliminar por completo el virus del cuerpo, ni siquiera si ponen fin a la viremia, porque la información para construir el virus (el ADN proviral) está presente en las células madre de la médula

ósea: es una infección latente. A pesar de que permanece el ADN proviral, no se produce ningún virus en forma activa, y los gatos que presentan infección latente arrojan resultados negativos a las pruebas de rutina que detectan antígeno de ViLeF. Sólo puede diagnosticarse la infección latente mediante el cultivo de muestras de médula ósea o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

ESTADO DE VILEF	RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ANTÍGENOS DE VILEF			CULTIVO DE MEDULA OSEA O PCR POSITIVOS A VIRUS	ANTICUERPO NEUTRALIZADOR SERICO ELEVADO	ANTICUERPO FOCMA SERICO ELEVADO
	ELISA DE SANGRE	AF DIRECTO	AF DIRECTO DE MEDULA ÓSEA			
Nunca expuesto	-	-	-	-	-	-
Recuperado	-	-	-	-	±	±
Latente	-	-	-	+	±	±
Portador inmune	+	-	+	+	+	±
Persistentemente virémico	+	+	+	+	-	±

(Green, 2008).

Tabla 3. (+), Resultados positivos; (-), resultados negativos; (±), resultados variables; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; FOCMA, antígenos de membrana de oncovirus felino; la PCR puede realizarse en la médula ósea, sangre o tumores.

La infección latente puede reactivarse en forma espontánea o como respuesta a supresión inmunológica, y los gatos pueden volverse virémicos y mostrar nuevamente resultados positivos en pruebas de antígeno. Es posible que las infecciones latentes se reactiven en la preñez, lo que podría explicar también el resurgimiento de infección por ViLeF en gatitos. Las glándulas mamarias de gatas infectadas en forma latente pueden comenzar a producir partículas virales infecciosas durante la inducción de la lactancia (Green, 2008).

Si la respuesta inmunitaria del gato no es lo suficientemente fuerte y la viremia persiste más de 16 semanas, existen probabilidades muy altas de que el animal permanezca persistentemente virémico e infeccioso para otros gatos durante el resto de su vida, afección denominada viremia persistente. En tal caso, el animal presenta niveles bajos de anticuerpo neutralizante; el virus se replica persistentemente en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y las glándulas salivales. Estos gatos desarrollan enfermedades asociadas a ViLeF, y la mayoría muere dentro de los 3 años. El riesgo de desarrollo de viremia persistente fatal depende principalmente del estado inmunológico y la edad del gato, pero también de la presión de la infección. Los gatos jóvenes e inmunosuprimidos presentan un riesgo más alto de desarrollar viremia persistente. En un gato que ha tenido un único contacto con un animal que libera ViLeF, el riesgo de desarrollar viremia persistente promedia sólo el 3%. Sin embargo, si se introduce un individuo que libera virus en un grupo de gatos sin exposición y se los aloja juntos durante un periodo extendido, el riesgo de que un gato desarrolle viremia persistente aumenta a un 30% en promedio.

4.2 Infección latente

Los gatos que permanecen virémicos durante más de 3 semanas desarrollan infección persistente de la médula ósea. En los gatos que se recuperan de la infección después de la exposición primaria, aparecen niveles altos de linfocitos T citotóxicos (LTC) circulantes efectores específicos de ViLeF, antes que los anticuerpos neutralizadores (Flynn, 2000). Estos anticuerpos, que se desarrollan después de una infección pero no de vacunación, son marcadores de respuesta inmunitaria protectora. En gatos inmunes expuestos previamente, el anticuerpo neutralizador puede resultar útil para proteger de la exposición por desafío posterior mediante la prevención de la expresión viral. A pesar de que la

latencia es una secuela de infección por ViLeF, la mayoría de los gatos eliminan los genes virales de las células por completo para los 9 a 16 meses después de la infección, y el 90% lo hace después de 30 meses. Después de que se infecta la médula ósea, el virus puede permanecer integrado en una pequeña cantidad de células durante un largo tiempo, controlado por una respuesta inmunitaria parcial. A medida que la concentración de anticuerpos aumenta, la producción de virus disminuye.

La base molecular de la latencia es la integración de una copia del genoma viral (provirus) en los cromosomas del ADN celular. Durante el ciclo de replicación, la enzima RT produce una copia de ADN con el ARN viral como plantilla. La copia se integra al ADN cromosómico celular y se mantiene como provirus durante toda la vida de la célula. Durante la división celular, el ADN proviral se replica y la información pasa a las células hijas. Por lo tanto, es posible que líneas celulares completas contengan ADN proviral de ViLeF. No obstante, el ADN proviral no se traduce en proteínas, y no se producen partículas virales infecciosas. Por lo tanto, los gatos infectados en forma latente no son infecciosos para otros; sin embargo, como excepción, las gatas con infección latente que sufren estrés por la gestación revirtieron a viremia manifiesta y transmitieron ViLeF a sus crías. Durante las infecciones latentes no se produce virus dañino y no ocurren signos clínicos (con pocas excepciones como neoplasia o mielodisplasia). Como el virus no se replica, no se produce antígeno de ViLeF y los gatos presentan resultados negativos ante pruebas de rutina que detectan antígeno viral (ELISA, AF directo o cultivo viral de células sanguíneas). Sin embargo, puede demostrarse la presencia del virus latente mediante PCR de médula ósea o cuando estas células se cultivan *in vitro*, con lo que se evitan los efectos del sistema inmunológico. Puede facilitarse el crecimiento mediante la adición de glucocorticoides al cultivo (Green, 2007).

La infección latente puede reactivarse, porque la información para producir partículas virales completas existe y puede reutilizarse cuando disminuye la producción de anticuerpo (después de la inmunosupresión). Esto ocurre en general por estrés y puede inducirse en gatos en forma experimental mediante la administración de dosis altas de glucocorticoides. La reactivación es más probable cuanto más temprano ocurra el factor de estrés posteriores a la fase virémica. Durante las primeras semanas después de la viremia, puede reactivarse en forma experimental la replicación viral en la mayoría de los gatos. A medida que pasa el tiempo, esto se torna más difícil, incluso con dosis altas de glucocorticoides. Para el primer año después de la infección, se considera que la reactivación es poco probable, y es casi imposible después de 2 años. Esto podría explicarse por errores en la lectura de código genético que podrían ocurrir si la información se reproduce con frecuencia en estas células que se dividen rápidamente. Por lo tanto, la información para producir partículas virales infecciosas se pierde y la reactivación se vuelve cada vez menos probable con el tiempo. Se demostró en forma experimental que la proporción de gatos infectados experimentalmente que presentaban infecciones de ViLeF latentes en la médula ósea disminuía con el tiempo después de la desaparición de la viremia (Green, 2008). Durante los primeros 3 meses después de la recuperación de la viremia, pudo aislarse el virus integrado de la médula ósea de aproximadamente el 50% de los gatos infectados. Ciento noventa días después de la viremia ocurrió una disminución pronunciada de la incidencia de infecciones latentes. Más de 1 año después, se seguía detectando aún el ViLeF en varios tejidos (por ej., médula ósea, bazo, ganglios linfáticos e intestino delgado) en sólo 5 de 19 gatos previamente expuestos a desafío, que eran negativos a ViLeF según ELISA. A los 3 años después de la viremia, sólo un 8% de los gatos alojaban todavía infecciones latentes en médula ósea, células mielomonocíticas

y fibroblastos de estroma. Es probable que la latencia sea una etapa en el proceso de eliminación del virus. La mayoría de las infecciones latentes no son importantes desde el punto de vista clínico, porque la reactivación viral es poco usual en circunstancias naturales. Mientras la infección permanezca latente, los gatos no son contagiosos (Green, 2008).

Sin embargo, la latencia viral explica las viremias recurrentes, los períodos de incubación prolongados y los títulos altos persistentes de anticuerpos. Siempre se duda sobre la posibilidad de que la infección latente de ViLeF sea la responsable de los signos clínicos. Sin embargo, para la mayoría de los mecanismos patogénicos por los que el ViLeF provoca signos clínicos, es necesaria la replicación viral activa; esto no ocurre en infecciones latentes por ViLeF, en las que se aloja el virus en forma no productiva e "inactiva". Sin embargo, es posible que este tipo de infecciones expliquen la forma en que la mielosupresión o la neoplasia hematopoyética podrían estar relacionadas con ViLeF en gatos negativos a este virus. El provirus de ViLeF puede insertarse en muchos sitios diferentes en el genoma del huésped, y de esa forma conducir señales reguladoras potentes. En el desarrollo de tumores o trastornos mielosupresores, es posible que el provirus integrado de ViLeF interrumpa o inactive genes en las células infectadas, o que las características reguladoras de ADN viral alteren la expresión de genes vecinos. Además, como las células del microambiente de la médula ósea (por ejemplo, células progenitoras mielomonocíticas y fibroblastos de estroma) proporcionan un reservorio para la infección latente por ViLeF, parece posible que el provirus integrado altere las funciones celulares y contribuya a la patogénesis de anomalías mielosupresoras. Finalmente, el ViLeF no sólo entrega sus genes al huésped, sino que además se mostró que se apropia de los genes celulares; varios genes así transducidos, que también están en células infectadas latentes, se implicaron en la oncogénesis viral (Razanka, 1992).

4.3. Infección atípica

Sólo algunos gatos (en estudios experimentales, hasta el 10%) presentan replicación viral local atípica persistente (en glándulas mamarías, vejiga y ojos) (Nowotny 1995). Esto puede conducir a producción leve o intermitente de antígeno p24. Por lo tanto, es posible que estos gatos presenten resultados discordantes o débilmente positivos en pruebas de antígeno, o es posible que se alternen los resultados positivos y negativos. Las gatas con infección atípica de las glándulas mamarias pueden transmitir el virus a los gatitos mediante la leche materna, pero presentar resultados de prueba negativos.

Un síndrome de inmunodeficiencia adquirida felino de ViLeF (SIDAF) está formado por virus de subgrupo A y variantes altamente inmunopatogénicas que infectan linfocitos T CD8+ y CD4+ y linfocitos B IgG+ en la sangre, los ganglios linfáticos y las células mieloides. Ésta proliferación generalizada afecta enormemente la respuesta inmunitaria (Green, 2008).

5. HALLAZGOS CLÍNICOS

El ViLeF puede provocar signos clínicos variables. La prevalencia de neoplasia hematopoyética, mielosupresión y enfermedades infecciosas es más alta en hogares con muchos gatos infectados con ViLeF, que en la población general. La tasa de muerte de gatos persistentemente virémicos en tales hogares es de aproximadamente el 50% en 2 años y 80% en 3 años. Las tasas de supervivencia de gatos persistentemente virémicos que se mantienen dentro del hogar en hogares de un solo gato son mayores. En hogares cerrados con coronavirus felino (CoVf), ViLeF, VIF o todas estas infecciones endémicas, aquella por ViLeF muestra el impacto más alto sobre la mortalidad (Addie, 2000).

A pesar de que el virus se denominó de este modo por la neoplasia contagiosa que llamó la atención en primer lugar, la mayoría de los gatos infectados se presentan al veterinario por anemia o supresión inmunológica. De 8642 gatos infectados con ViLeF examinados en hospitales escuela veterinarios de América del Norte, los hallazgos más frecuentes (15%) fueron varias coinfecciones (incluso PIF, infección del tracto respiratorio superior, infección por VIF, micoplasmosis hemotrófica y estomatitis), seguidas de anemias (11%), linfoma (6%), leucopenia o trombocitopenia (5%) o leucemia o enfermedad mieloproliferativa (4%) (Cotter, 1991).

No se comprenden bien los mecanismos exactos para la variedad de respuestas clínicas de los gatos persistentemente virémicos. Es claro que una combinación de factores virales y de huésped determinan el curso clínico. Algunas de estas diferencias pueden rastrearse hasta las propiedades del mismo virus, como el subgrupo que determina las diferencias en el cuadro clínico (por ej., el ViLeF-B se asocia principalmente

con tumores, y el ViLeF-C, con anemia no regenerativa). Un estudio trató de definir los mecanismos efectores inmunológicos del huésped dominantes responsables del resultado de la infección, mediante cambios longitudinales en LTC específicos de ViLeF. Como se mencionó anteriormente, en gatos que se recuperaron de la exposición al virus, los niveles altos de LTC circulantes efectores específicos de ViLeF aparecen antes que los anticuerpos neutralizadores. En contraposición, la viremia persistente se asoció con el silenciamiento de mecanismos efectores de RIMC y humorales específicos para el virus. Estos resultados sugieren un papel importante de los LTC específicos de ViLeF en la inmunidad contra dicho agente (Flynn, 2000). Probablemente, el factor de huésped más importante que determina el resultado clínico de gatos infectados persistentemente con ViLeF es la edad en el momento de la infección. Los gatitos neonatales desarrollan atrofia tónica marcada después de la infección ("síndrome de gatito apagado"), lo que da como resultado inmunosupresión grave, consunción y muerte temprana. A medida que los gatos maduran, adquieren una resistencia progresiva. Cuando se infectan gatos mayores, tienden a mostrar signos más leves y un periodo más prolongado de buena salud evidente (Lorimer, 1999). Los signos clínicos asociados con esta infección pueden clasificarse en tumores inducidos por ViLeF, síndromes de supresión de médula ósea, inmunosupresión, enfermedades mediadas por respuesta inmunitaria y otros síndromes (como trastornos reproductivos, síndrome del gatito apagado y neuropatía).

5.1 Tumores

El ViLeF es un oncogén principal que provoca diferentes tumores en gatos, más frecuentemente linfoma maligno y leucemia, y con menor frecuencia otros tumores hematopoyéticos. Los linfomas también ocurren en ausencia de ViLeF detectable (Wang,

2001). Además, otros tumores, como osteocondromas, neuroblastoma olfatorio y cuernos cutáneos se describieron en gatos infectados por ViLeF.

El mecanismo por el que el ViLeF provoca neoplasias puede explicarse por la inserción del genoma de ViLeF en el genoma celular cerca de un oncogén celular (más comúnmente, *myc*), lo que da como resultado la activación y sobreexpresión de ese gen. Este efecto conduce a la proliferación no controlada de esa célula (clon). Una neoplasia da como resultado la falta de una respuesta inmunitaria apropiada. Es posible que el ViLeF-A también incorpore el oncogén para formar un virus recombinante (por ej., ViLeF-B, VSFe) con secuencias de oncogén celular, que después se reorganizan y activan. Cuando ingresan en una célula, estos virus recombinantes son oncogénicos. En un estudio de 119 gatos con linfomas, la transducción o inserción del locus *myc* ocurrió en 38 animales (32%) (Cogan, 1986).

En 1973, se detectó el antígeno de membrana celular de oncornavirus felino (FOCMA), un antígeno presente en la superficie de células transformadas, pero sigue siendo un tema de discusión y confusión entre los investigadores. Su valor como herramienta clínica (diagnóstica o preventiva) es ciertamente limitado. Se detectó por primera vez en la superficie de cultivos de células de linfoma incubados con suero de gatos que no desarrollaron tumores, a pesar de que se habían infectado con VSFe (un recombinante de ViLeF con potencial oncogénico) (August, 1991). Este antígeno puede encontrarse en la superficie de células de linfoma felino y fibrosarcomas inducidos por VSFe, pero no en la superficie de linfocitos felinos normales. En primer lugar se consideró que se trataba de un antígeno celular que se expresa después de la infección por ViLeF o transformación tumoral. También se propuso que era un antígeno viral de ViLeF-C

(Cotter, 1998). Sin embargo, en otros estudios, se mostró que FOCMA y la gp70 de ViLeF-C son similares pero no completamente homólogos (Snyder, 1983). Algunos autores creyeron que el desarrollo de grandes cantidades de anticuerpos contra FOCMA podría proteger contra el desarrollo de linfomas inducidos por ViLeF, mediante la lisis dependiente de complemento de las células tumorales (Abkowirz, 1991). La evidencia sobre este aspecto surgió cuando gatitos infectados experimentalmente con ViLeF no desarrollaban neoplasia si producían o recibían en forma pasiva cantidades suficientes de anticuerpos contra FOCMA. Muchos gatos con ViLeF en hogares grupales presentan títulos de anticuerpos para FOCMA. Es más probable que los que presentan títulos más altos permanezcan libres de neoplasias. Sin embargo, en hogares grupales, algunos gatos que eran virémicos inicialmente con un título alto de anticuerpo contra FOCMA desarrollaron linfoma o leucemia meses o años después de que el título disminuyó. Las opiniones sobre la identidad e importancia de FOCMA son todavía diversas. Puede considerársele como un grupo no homogéneo de antígenos virales que podrían estar presentes, aunque no siempre, en la superficie de células infectadas por ViLeF. Por lo menos, los anticuerpos para FOCMA indican la exposición a ViLeF pero no pueden significar más que esto. Alternativamente, podrían proporcionar un mecanismo protector contra el desarrollo de tumores (Green, 2008).

5.1.1. Linfoma y leucemia linfoide

Asociación con ViLeF. En 1960, los estudios encontraron que las neoplasias felinas primarias más comunes eran los tumores hematopoyéticos, de los cuales el 90% eran linfomas malignos. Los linfomas malignos y las leucemias representan el 30%, aproximadamente, de los tumores felinos, que es la proporción más alta registrada en

cualquier especie animal (Couto, 1994). La incidencia estimada del linfoma felino y la leucemia en 1960 fue de 200 casos cada 100.000 gatos por año (Cotter, 1998). Los linfomas felinos son comúnmente de alto grado con morfología linfoblástica o inmunoblástica, pero es posible que sean linfoblásticos y linfocíticos mezclados, y ocasionalmente linfocíticos de bajo grado (Cotter, 1998).

La asociación entre ViLeF y linfomas se estableció claramente de varias maneras. Primero, estas neoplasias pudieron ser inducidas en gatitos mediante infección experimental por ViLeF. Segundo, los gatos infectados en forma natural con ViLeF presentan un riesgo más alto de desarrollo de linfoma maligno que aquellos no infectados. Tercero, la mayoría de los gatos con linfoma maligno fueron positivos a ViLeF en pruebas que detectaron virus infeccioso o antígenos contra ViLeF. Anteriormente, se informó que hasta el 80% de los linfomas y las leucemias felinos estaban relacionados con ViLeF; sin embargo, ya no se considera que ése sea el caso. Desde la década de 1980, se observó una reducción dramática de la prevalencia de viremia en gatos con linfoma. La disminución de la prevalencia de infección por ViLeF en gatos con linfoma o leucemia también indica un cambio en los factores que provocan tumor en los últimos años. Mientras que el 59% de los gatos con linfoma maligno o leucemia fueron positivos a ViLeF en un estudio alemán entre 1980 y 1995, sólo el 20% de los animales arrojaron resultados positivos entre 1996 y 1999, en la misma institución. En 1975, un estudio de 74 gatos del área de Boston con linfoma o leucemia mostró que el 70% eran positivos a ViLeF, pero sólo 3 gatos mostraban la forma alimentaria (Cotter, 1997). Entre 1988 y 1994, el 72% de los linfomas felinos tratados en Animal Medical Center en Nueva York eran de la forma alimentaria, y sólo el 8% de los gatos afectados eran positivos a ViLeF (Cotter, 1997). En un estudio reciente en los Países Bajos, sólo 4 de 71 gatos con linfoma eran positivos a

ViLeF, a pesar de que 22 de estos gatos presentaban linfoma mediastínico, que antes se asociaba fuertemente con infección por ViLeF (Teske, 2002). Se observó una prevalencia más alta de linfoma en gatos mayores. Una razón principal parece ser la disminución de la prevalencia de infección por ViLeF en la población felina general, como resultado de la vacunación, como también programas de pruebas y eliminación. De las razas puras de gatos, es posible que los Siameses estén más predispuestos a linfosarcoma (Court, 1997).

En general, la proporción de gatos con linfomas que arrojan resultados negativos a pruebas para el antígeno de ViLeF (con respecto a aquellos con linfomas que arrojan resultados positivos) aumentó significativamente durante los últimos 20 años, y la prevalencia de infección por ViLeF disminuye. Sin embargo, la prevalencia de linfomas provocados por ViLeF podría ser más alta que la indicada por las pruebas de antígenos convencionales de especímenes de sangre. Los gatos de hogares grupales mostraban una proporción 40 veces mayor de desarrollo de linfomas negativos a ViLeF que la de la población general. Estos linfomas negativos también ocurrieron en gatos de laboratorio que habían sido infectados previamente con el virus (Rohn, 1994). Se detectó ADN proviral de ViLeF en linfomas malignos de gatos mayores que habían arrojado resultados negativos en la prueba para antígeno contra ViLeF, lo que también sugiere que el virus podría estar asociado con una mayor proporción de linfomas que la que se suponía anteriormente. La PCR detectó ADN proviral en el tejido tumoral (fijado en formalina e incluido en parafina) en 7 de 11 gatos con linfoma negativos a ViLeF. Sin embargo, otros grupos encontraron evidencia de provirus en sólo 1 de 22 y 0 de 50 linfomas negativos a ViLeF. Los linfomas negativos a ViLeF inducidos por el mismo virus pueden explicarse de diferentes formas. Primero, es posible que la infección latente por ViLeF sea responsable

del desarrollo del tumor. Segundo, el ViLeF podría causar el desarrollo de tumor, lo que induce un clon celular maligno, pero no integrarse persistentemente al genoma de la célula neoplásica, y por lo tanto puede ser eliminado mientras el tumor crece hasta alcanzar un tamaño detectable. Tercero, la infección por ViLeF podría estar presente en otras células (y no haberse detectado) e inducir oncogénesis vía mecanismos como liberación de citocína o estimulación inmunológica crónica.

El estado de ViLeF de gatos con linfomas varía según el tipo y la localización de los tumores. Los linfomas positivos a ViLeF son principalmente de origen de células T; los negativos suelen tener origen en células B. El ViLeF transforma células T maduras e inmaduras o protimocitos, células nulas y posiblemente monocitos. La transformación de células B maduras no ocurre, porque las líneas celulares de linfoma felino y los tumores primarios no poseen expresión de inmunoglobulina de superficie (Green, 2008).

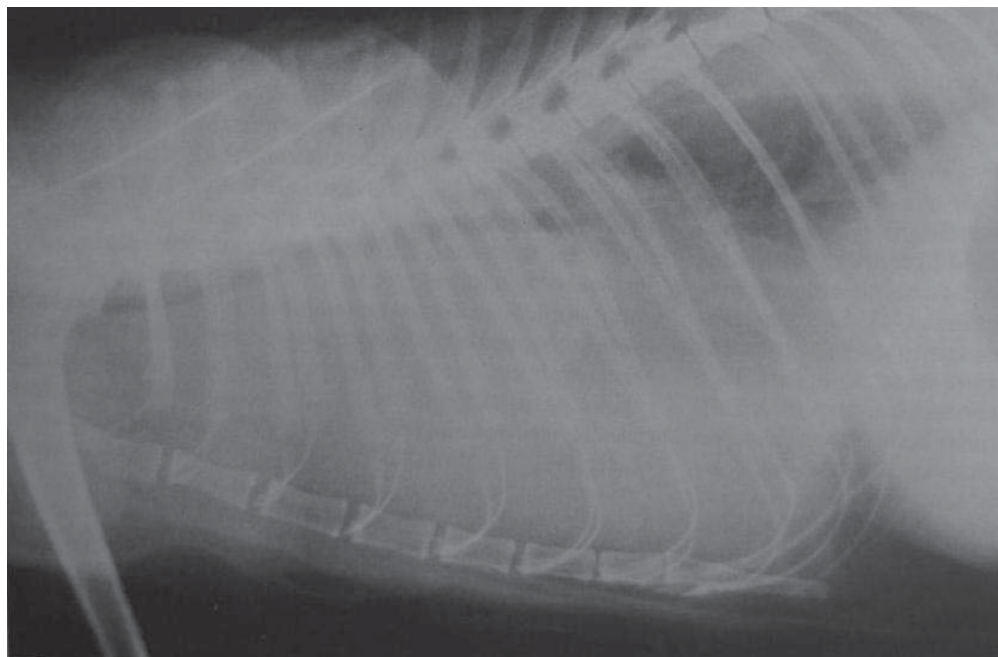


Fig. 6 Radiografía lateral de un gato con efusión pleural grave y masa mediastínica, la traquea está desplazada en forma dorsal y no se muestra la sombra cardíaca (Green, 2007).

Clasificación. Los linfomas pueden clasificarse, según su ubicación, en multicéntricos, alimentarios (intestinales) y mediastínicos (túnicos). El linfoma mediastínico, asociado con frecuencia con infección por ViLeF y observado principalmente en gatos menores de 3 años, fue con anterioridad el más prevalente en gatos, pero ahora se observa con menos frecuencia. De los gatos con este tipo de linfoma, se informó que el 80 a 90% eran positivos a ViLeF, (Cotter, 1997). pero esta frecuencia también parece disminuir. El tumor surge en el área del timo y finalmente provoca una efusión pleural maligna (figs. 6 y 7), El recuento de células nucleadas en el fluido es en general superior a 8000/pl; la mayoría son linfocitos grandes e inmaduros. El signo que se presenta con mayor frecuencia es disnea, pero en ocasiones hay regurgitación por presión sobre el esófago o síndrome de Horner debido a la presión sobre los nervios simpáticos en la entrada torácica (Green, 2008).

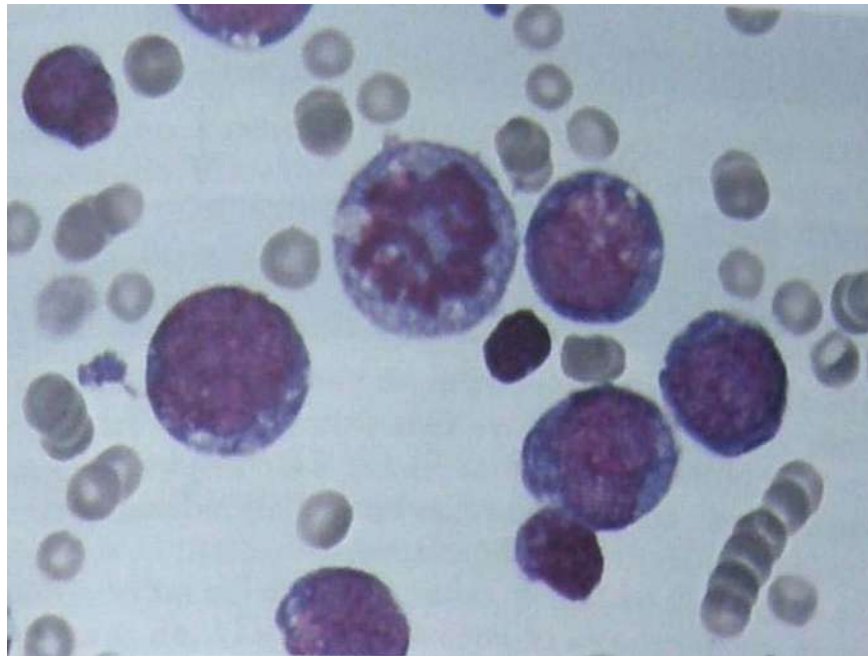


Fig. 7 Examen de líquido torácico de un gato, que muestra una población linfoide pleomórfica formada por blastos, una figura mitótica y un linfocito pequeño. Se diagnostica linfoma (coloración Wright, 1000X) (Green, 2007).

El linfoma alimentario ocurre principalmente en gatos mayores que son en general negativos a ViLeF. Los signos clínicos incluyen vómitos o diarrea, pero muchos gatos sólo muestran anorexia y pérdida de peso (Mahony, 1995). Los tumores del estómago e intestino pueden ser focales o difusos y, en general, están involucrados los ganglios linfáticos mesentéricos. Las estimaciones sobre la prevalencia de antigenemia de ViLeF en gatos con linfomas alimentarios varían de 25 a 30% (Cotter, 1998). Sin embargo, en otro estudio, sólo el 6% de los gatos con linfomas intestinales eran positivos a ViLeF, lo cual representa aproximadamente el doble de la prevalencia de linfoma gastrointestinal (GI) en la población general. Estos datos sugieren que otros estímulos (como componentes alimenticios o enfermedad intestinal inflamatoria) en el tracto GI de gatos mayores podrían ser factores de predisposición más importantes para el desarrollo del tumor (Green, 2008).



Fig. 8 La disección posmortem del canal espinal revela una masa gelatinosa de color crema en el espacio epidural. Los hallazgos histopatológicos diagnosticaron, linfoma (Green, 2007)

El linfoma multicéntrico se describe con afectación principal en muchos sitios. Aproximadamente la mitad de los gatos con linfoma multicéntrico son positivos a ViLeF. Puede encontrarse involucrado cualquier órgano, como área retrobulbar, cavidad nasal, encía, piel, hígado, riñones, vejiga urinaria, cerebro y pulmones. El linfoma renal es generalmente bilateral y no provoca signos de enfermedad hasta que los riñones están tan

extensamente infiltrados que ocurre falla renal; éstos se encuentran agrandados y en general son irregulares. El linfoma epidural puede provocar aparición gradual o repentina de parálisis posterior (fig. 8). La médula ósea está involucrada en aproximadamente el 70% de estos gatos, incluso cuando el hemograma completo (HC) puede ser normal (Green, 2008).

5.1.2 Neoplasia hematopoyética (trastornos mieloproliferativos)

5.1.2.1. Leucemias

Más de la mitad de los gatos con leucemia no linfoide son positivos a ViLeF. Todas las líneas celulares hematopoyéticas son susceptibles de transformación por ViLeF, lo que da como resultado enfermedad mieloproliferativa o síndrome mielodisplásico (SMD; fig. 9 y 10). Por lo tanto, ocurren tipos linfoides y mieloides (incluso granulocítico, eritroide y megacariocíticos).

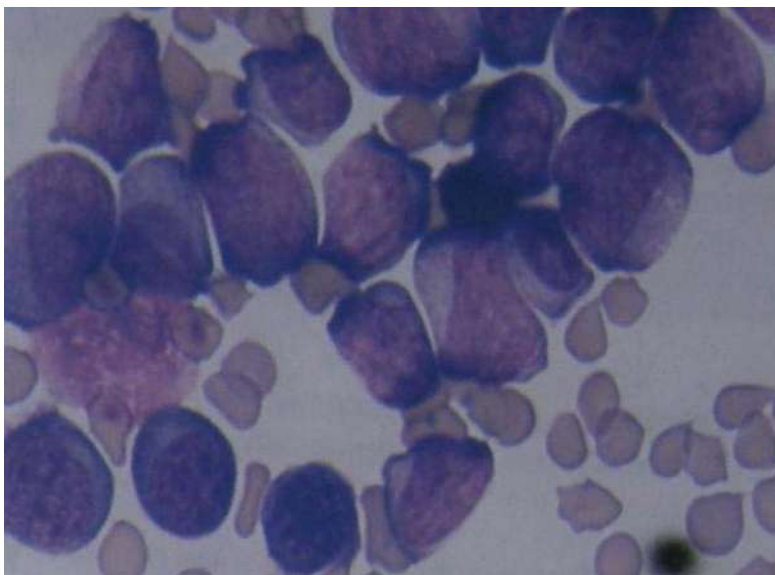


Fig. 9 Película de sangre periférica de un gato con eritroleucemia. El paciente presentaba anemia grave sin reticulocitos. Más del 50% de las células circundantes eran precursores de eritrocitos con grados variables de madurez. Se observó granulocitopenia marcada (Coloración Wright, 1000X) (Green, 2007).

En la mielosis eritrémica, la proliferación de precursores de eritrocitos está generalmente asociada con ViLeF subgrupo C, y la mayoría arroja resultados de prueba positivos para ViLeF. Los gatos con este desorden presentan niveles de hematocrito (Hematocrito) bajos (12-15%) con leucocitos normales y trombocitopenia variable. La anemia suele ser no regenerativa o escasamente regenerativa y, con el tiempo, el nivel de Hematocrito no aumenta. A pesar de la falta de regeneración, el volumen corpuscular medio (VCM) y la cantidad de eritrocitos nucleados suelen ser mayores. Se encuentran etapas anormales de eritrocitos en la médula ósea y con frecuencia en la sangre periférica. Es posible que el SMD sea el resultado de la proliferación clonal de células hematopoyéticas, lo que es un estado preleucémico de la leucemia mieloide aguda (Brightman, 1991). En la leucemia aguda o SMD de cualquier tipo, la médula ósea se llena de células Masticas y se suprime la hematopoyesis normal (Hisasue, 2001). Los signos clínicos están relacionados con la pérdida de células hematopoyéticas normales e incluyen letargía por anemia, signos de sepsis con granulocitopenia y sangrado con trombocitopenia. Con frecuencia se presentan hepatomegalia con ictericia y esplenomegalia, debido a infiltración maligna o hematopoyesis extramedular (Levy, 2003).

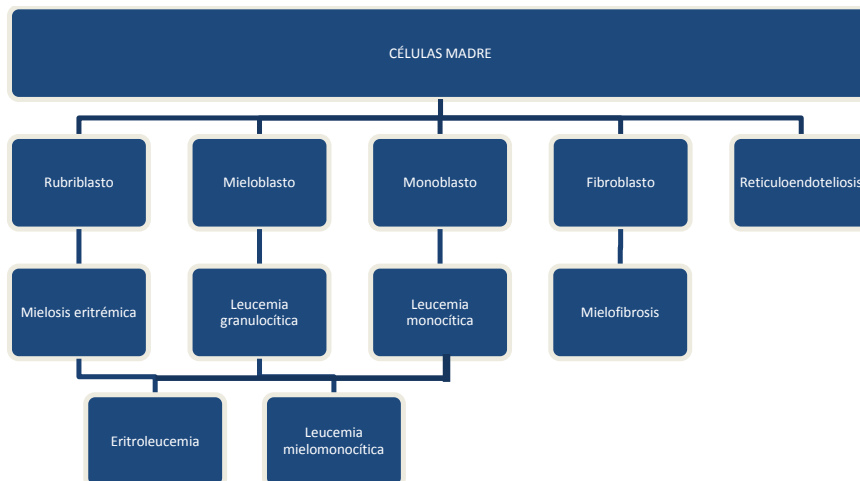


Fig. 10 Origen de líneas celulares en la enfermedad mieloproliferativa, (Green, 2007).

El diagnóstico de leucemia aguda se realiza mediante examen de médula ósea y HC. Los estudios otológicos o de médula ósea muestran aumento de celularidad, maduración megaloblástica, aumento de mielofibrosis y blastocitos inmaduros (Levy, 2003). En gatos con grandes cantidades de blastocitos circulantes, el HC puede ser diagnóstico por sí mismo. A pesar de que se propusieron clasificaciones para leucemias agudas, la identificación del tipo de célula predominante puede ser difícil, incluso con coloraciones histoquímicas. La transformación, en especial para las leucemias no linfoides, ocurre en general en la etapa de célula madre, o en una etapa muy cercana, por lo que es posible que se vea afectada más de una línea celular. Las leucemias crónicas son poco frecuentes en gatos y en pocas ocasiones se asocian con ViLeF. Estas incluyen leucemia linfocítica crónica bien diferenciada (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), policitemia vera y trombocitopenia. Es posible que la leucemia eosinofílica sea un subtipo de LMC, y se la describió asociada a ViLeF. La diferenciación entre eosinofilia reactiva grave (síndrome hipereosinofílico [SHE]) y neoplasia resulta difícil, porque ambas se asociaron a grandes cantidades de eosinófilos morfológicamente normales en la médula, sangre periférica y otros órganos (Griessmayr, 2002). El pronóstico para los gatos que presentan enfermedades mieloproliferativas no es bueno (Green, 2008).

5.1.2.2. Mielofibrosis

La proliferación anormal de fibroblastos es el resultado de la estimulación crónica de la médula ósea, como la actividad crónica de este órgano, debida a la regeneración neoplásica o hiperplásica provocada por ViLeF. En casos graves, todo el endostio dentro de la cavidad medular puede estar obliterada. La afectación de la médula ósea puede

requerir una biopsia de centro (en lugar de aspiración con aguja) para confirmar el diagnóstica (Green, 2008).

5.1.2.3. Fibrosarcoma

Los fibrosarcomas asociados con ViLeF están provocados por VSFe, un virus recombinante que se desarrolla de nuevo, en gatos infectados con ViLeF-A, mediante recombinación del genoma de este último con oncogenes celulares. Mediante un proceso de recombinación genética, el VSFe adquiere uno de varios oncogenes como *fes*, *fms* o *fgf*. Como resultado, el VSFe es un virus de transformación aguda (causante de tumores), que provoca neoplasia policlonal con tumores multifocales que surgen en forma simultánea después de un periodo de incubación corto. Con la disminución de la prevalencia de ViLeF, el VSFe también se toma menos común. Los fibrosarcomas inducidos por VSFe son multicéntricos y en general ocurren en gatos jóvenes. Varias cepas de VSFe identificadas a partir de tumores que ocurren en forma natural son defectuosas. No pueden replicarse sin la presencia de ViLeF como virus ayudante que les proporcione proteínas (como las que codifica el *gen env*). El rango de huésped de VSFe depende del ViLeF-A ayudante. Mediante la manipulación del virus ayudante en el laboratorio, el VSFe puede ingresar en las células de especies no infectadas en forma natural. La inoculación experimental de VSFe produjo tumores en gatos, conejos, ovejas, ratas y primates no humanos. Muchos de estos tumores sufren regresión espontánea, incluso después de alcanzar un gran tamaño (Cotter, 1998).

Los fibrosarcomas provocados por varias cepas de VSFe muestran una tendencia a crecer rápidamente, a menudo con nódulos cutáneos o subcutáneos múltiples que son

localmente invasivos y hacen metástasis al pulmón y otros sitios. El VSFe no provoca fibrosarcomas solitarios en gatos mayores. Estos tumores crecen más lentamente, son localmente invasivos, presentan metástasis más lenta y, en ocasiones, se curan mediante extirpación. Son provocados por la reacción inflamatoria granulomatosa en el sitio de inyección después de la inoculación de vacunas que contienen adyuvantes. Se demostró que ni VSFe ni ViLeF cumplen ningún papel en los sarcomas inducidos por vacunas (Green, 2008).

Además de fibrosarcomas, VSFe provocó en forma experimental melanomas, lo que muestra que puede transformar células de origen ectodérmico y mesodérmico. La inoculación intradérmica o intraocular de VSFe en gatitos provocó melanomas en la piel o en la cámara anterior del ojo. Sin embargo, todavía no se asoció este virus con melanomas espontáneos en gatos. (Cotter, 1998)

Las células de fibrosarcomas expresan FOCMA al igual que las de linfomas. La infección experimental por VSFe provoca tumores que progresan en algunos gatos y sufren regresión en otros. Los animales que presentan regresión muestran altos títulos de anticuerpo contra FOCMA (Green, 2008).

5.1.2.4. Otros tumores

Se describieron osteocondromas múltiples (exostosis cartilaginosa sobre huesos planos) con aumento de prevalencia en gatos infectados con ViLeF. A pesar de que son histológicamente benignos, pueden provocar morbilidad importante si se sitúan en áreas

como vértebras y hacen presión en la médula espinal o raíces nerviosas. Se desconoce la patogénesis de estos tumores (Green, 2008).

Los neuroblastomas olfatorios felinos espontáneos son tumores agresivos e histológicamente no homogéneos del epitelio olfativo y gustativo de la nariz y la faringe, y presentan altas frecuencias de metástasis. Se encontraron brotes de partículas de ViLeF en los tumores y las metástasis de los ganglios linfáticos, y la PCR para ViLeF resultó positiva en el tejido tumoral. Dos de los 3 gatos descritos arrojaron resultados positivos de la prueba de antígeno. No se conoce a ciencia cierta el papel exacto que cumple el ViLeF en la génesis de estos tumores (Schrenzel, 1990).

Los cuernos cutáneos son una hiperplasia benigna de queratinocitos, descritos en gatos infectados con ViLeF. El papel exacto del ViLeF en la patogénesis de estas formaciones no está claro.

Los melanomas de iris no están asociados con infecciones retrovirales, como se creía anteriormente. En un estudio, los ojos de 3 de 18 gatos arrojaron resultados positivos a ADN proviral de VSF_e-ViLeF (Stiles, 1999). En otro estudio, la coloración inmunohistoquímica y la PCR no revelaron ViLeF ni VSF_e en los tejidos oculares de ningún gato con este trastorno (Cullen, 2002).

5.2. Disfunción hematológica no neoplásica

Los trastornos hematopoyéticos, en particular las citopenias provocadas por supresión de la médula ósea, son un hallazgo común en gatos infectados con ViLeF.

Según la literatura previa, la anemia es una de las principales complicaciones no neoplásicas, que ocurre en la mayoría de los gatos infectados con ViLeF sintomática. A su vez, se mencionó que más de dos tercios de todas las anemias no regenerativas en gatos se deben a infección por ViLeF. Actualmente, como ocurre con todos los síndromes asociados con ViLeF, es claro que esta proporción está sobreestimada, debido a la disminución de prevalencia de ViLeF. Los síndromes descritos de supresión de la médula ósea asociados a ViLeF incluyeron anemia (no regenerativa o regenerativa), neutropenias persistentes, transitorias o cíclicas, síndrome similar a panleucopenia, anomalías plaquetarias (trombocitopenia y alteraciones de la función plaquetaria) y anemia aplásica (pancitopenia). Para la mayoría de los mecanismos patogénicos en los cuales el ViLeF provoca supresión de la médula ósea, es necesaria la replicación activa del virus. Sin embargo, se demostró que en algunos gatos negativos a ViLeF, la infección latente puede ser responsable de la supresión de médula ósea. Es posible que el provirus interrumpa o inactive los genes celulares en las células infectadas, o que las funciones reguladoras de ADN viral alteren la expresión de genes vecinos. Además, la función celular de los fibroblastos de estroma y los progenitores mielomonocíticos que proporcionan el microambiente de la médula ósea puede verse afectada, al tener estas células la infección latente. Alternativamente, es posible que el provirus de ViLeF provoque trastornos de médula ósea mediante inducción de la expresión de antígenos sobre la superficie celular, lo que da como resultado la destrucción, mediada por respuesta inmunitaria, de la célula (Green, 2008).

5.2.1. Anemia

Anemia hemolítica. Aproximadamente, el 10% de las anemias asociadas a ViLeF son regenerativas, lo cual está indicado por un recuento de reticulocitos alto, VCM elevado y presencia de anisocitosis, eritrocitos nucleados y policromasia (Shelton, 1995). Estas anemias están causadas por una hemolisis mediada por la respuesta inmunitaria inducida por ViLeF, infección secundaria por *Mycoplasma haemofelis* o hemorragia por trombocitopenia inducida por ViLeF. Los signos clínicos son letargia, anorexia, depresión, membranas mucosas pálidas, ictericia, deshidratación y esplenomegalia asociada con anemia. Se sospecha que el ViLeF puede inducir una respuesta mediada por el sistema inmunológico que conduce a anemia hemolítica autoinmune secundaria, con prueba de Coombs positiva, autoaglutinación y esferocitosis. No siempre se observan organismos de *Mycoplasma* hemotrópicos en frotis de sangre periférica; sin embargo, es posible realizar el diagnóstico con técnicas de PCR. La manifestación clínica de la infección por *M. haemofelis* suele encontrarse en forma secundaria a inmunosupresión inducida por ViLeF (Maruyama, 2003). Sin importar la causa, en general, las anemias no regenerativas por ViLeF presentan una respuesta favorable al tratamiento.

Anemia por citocinas inflamatorias. La mayoría de las anemias asociadas con ViLeF son no regenerativas y están causadas por el efecto supresor del virus sobre la médula ósea; éste es el resultado de la infección primaria de las células madre hematopoyéticas, así como de la infección de las células estromales, que constituyen el ambiente de apoyo para aquéllas. La exposición in vitro de médula ósea felina normal a algunas cepas de ViLeF provoca supresión de eritrogénesis (Cotter, 1998). Los mecanismos exactos por los que el ViLeF provoca esta supresión de médula ósea no se

conocen por completo; sin embargo, estos gatos presentan normocitosis o macrocitosis sin evidencia de respuesta de reticulocitos. Cuando ocurre anemia macrocítica (VCM > 60 fl) en un gato sin reticulocitosis, se debe sospechar infección por ViLeF. Estos gatos no presentan deficiencias de vitamina B ni de folato. Hay hierro en los macrófagos, pero sin precursores de eritrocitos; sin embargo, la cinética del hierro es normal. Esta anemia contrasta con aquella por enfermedad inflamatoria crónica provocada por infección bacteriana, en la que el secuestro de hierro provoca microcitosis. Como en muchas anemias no regenerativas asociadas con ViLeF, la supresión de la eritropoyesis da como resultado un aumento marcado de los niveles de eritropoyetina sérica.

Se cree que la macrocitosis en la infección crónica por ViLeF representa un defecto inducido por ViLeF, que consiste en el salteo de la mitosis durante la eritropoyesis. En general, se asocia con médula ósea normocelular; se puede encontrar hipocelularidad con un aumento de proporción mielóide-eritroide (Cotter, 1998).

Aplasia pura de eritrocito. La anemia aislada grave (Hematocrito < 15%) sin regeneración (aplasia pura de eritrocito) sugiere infección por ViLeF-C. El ViLeF-C provoca aplasia pura de eritrocito, la que probablemente ocurra mediante interacciones del receptor de la superficie celular. Tales interacciones bloquean la diferenciación de los progenitores eritroides entre unidades formadoras de estallidos y unidades formadoras de colonias, mediante la interferencia con vías de transducción de señales esenciales para la eritropoyesis (Shelton, 1995). El examen de médula ósea muestra una falta casi completa de precursores eritroides, con precursores megacariocíticos y mieloides normales. En este caso, los niveles de eritropoyetina sérica también presentan un aumento marcado, lo que indica que la anemia no se debe a la deficiencia de esta

proteína (Hartmann, 1998). No se trata de un proceso neoplásico ni mediado por respuesta inmunitaria, porque es resistente al tratamiento. La terapia con fármacos inmunosupresores (glucocorticoides y ciclofosfamida o ciclosporina) dio como resultado la resolución de la anemia dentro de las 3 a 5 semanas; sin embargo, ocurrió recaída cuando se discontinuó el tratamiento (Hartmann, 1998).

Pancitopenia. En gatos infectados con ViLeF, puede haber pancitopenia grave o anemia aplásica, que involucran todas las líneas celulares. La citología de médula ósea es en general hipocelular o puede mostrar necrosis. Con frecuencia, los gatos con pancitopenia arrojan resultados positivos para ViLeF. Es probable que el virus afecte los precursores cerca del estadio de células madre. En algunos gatos, puede observarse hematopoyesis cíclica con fluctuación periódica en reticulocitos, granulocitos y plaquetas. La causa de esto puede ser la alteración de las células accesorias dentro del microambiente de la médula ósea, que proporcionan el marco estructural, las moléculas citoadhesivas y las citocinas reguladoras de crecimiento necesarias para la hematopoyesis normal. El ViLeF puede afectar la viabilidad, crecimiento, producción o todas estas características en las células accesorias de la médula ósea y en las sustancias reguladoras de crecimiento progenitoras de hematopoyesis, mediante la alteración de los niveles de ARN mensajero de citocina en patrones generales y específicos de cepas. Durante una evaluación de médula ósea, se pueden encontrar pocos precursores con métodos citológicos, si es que se encuentra alguno, y es posible que se necesiten especímenes de biopsia de centro. La médula aplásica puede representar una etapa más avanzada de mielosupresión que la aplasia pura de eritrocito. Se utilizó el trasplante de médula ósea o la inmunosupresión para tratar seres humanos; sin embargo, tales tratamientos no tuvieron éxito en gatos (Green, 2008).

Anemia de enfermedad crónica. Además del efecto directo del virus sobre la eritropoyesis, otros factores pueden provocar anemia no regenerativa en gatos infectados con ViLeF. El linfoma o la leucemia, además de enfermedades infecciosas secundarias como micosis o micobacteriosis sistémicas, pueden provocar anemia grave mediante el "apiñamiento" de las células de la médula ósea. Algunos gatos infectados con ViLeF desarrollan una anemia leve (Hematocrito de 20 a 30%) que se conoce como anemia de enfermedad crónica, provocada por infección sistémica o estrés. Con frecuencia, el Hematocrito aumenta espontáneamente si el problema subyacente se trata con éxito, incluso si el gato continúa arrojando resultados positivos a ViLeF (Green, 2008).

5.2.2. Anormalidades plaquetarias

Puede ocurrir trombocitopenia debida a la disminución de producción plaquetaria por supresión de la médula ósea inducida por ViLeF o infiltración sistémica. Las anomalías plaquetarias en gatos infectados con ViLeF pueden involucrar cambios en la cantidad, tamaño, forma y función. El tiempo de vida de las plaquetas se ve reducido en algunos de estos animales. Las plaquetas alojan proteínas de ViLeF como resultado de la infección, y se observaron plaquetas gigantes y trombocitosis en algunos gatos persistentemente virémicos (Shimoda, 2000). Además, los megacariocitos, precursores medulares de las plaquetas sanguíneas, son blancos frecuentes de la infección productiva por ViLeF. La trombocitopenia mediada por respuesta inmune, que en pocas ocasiones ocurre como entidad de enfermedad única en gatos suele acompañar a la anemia hemolítica mediada por respuesta inmune en animales con infección por ViLeF subyacente. Las anomalías plaquetarias pueden resultar en tendencia al sangrado.

5.2.3. Anormalidades leucocitarias

Es posible que los gatos infectados con ViLeF muestren reducciones de recuentos de granulocitos o linfocitos. La linfopenia es principalmente el resultado de la replicación directa del virus en los linfocitos. La neutropenia también es común (Brown, 2001). y en general ocurre sola o junto con otras citopenias. En algunos casos, se observa hipoplasia mieloide de todas las etapas granulocíticas, lo que sugiere infección citopática directa de los precursores de neutrófilos por parte del ViLeF. En algunos gatos neutropénicos infectados con ViLeF, es posible que ocurra un paro de la maduración de la médula ósea en las etapas de mielocito y metamielocito.

Neutropenia que responde a glucocorticoides. Se desarrollaron hipótesis sobre la posibilidad de que un mecanismo mediado por respuesta inmune explique los casos en los cuales los recuentos de neutrófilos se recuperan mediante tratamiento con glucocorticoides. También se informó neutropenia cíclica en gatos con infección por ViLeF, la cual se suele tratar en forma eficaz con glucocorticoides, lo que sugiere que es probable que los mecanismos mediados por respuesta inmune estén involucrados en este síndrome. En general, los ciclos son regulares, y varían de 8 a 14 días. Es posible que la citología de médula ósea durante la fase neutropénica indique hiperplasia o hipoplasia granulocítica, con una cantidad desproporcionada de células en la etapa promielocítica. Puede haber hallazgos similares de médula ósea en enfermedades inflamatorias o mediadas por respuesta inmune, mielodisplasia o leucemia granulocítica. En general, los gatos con neutropenia presentan fiebre recurrente o infecciones bacterianas persistentes. Algunos muestran gingivitis persistente, en ocasiones sin los signos usuales de

inflamación como hiperemia y exudado purulento, porque se requieren granulocitos para la respuesta inflamatoria (Cotter, 1998).

5.2.4. Síndrome similar a panleucopenia felina

El síndrome similar a panleucopenia felina (SSPL), también llamado mieloblastopenia, es una leucopenia grave (< 3000 células/pl) con enteritis y destrucción de epitelio de la cripta intestinal, que se asemeja a la infección por panleucopenia felina (VPF). A diferencia de lo que ocurre en la panleucopenia, en gatos infectados con ViLeF también suele encontrarse anemia. Recientemente, se demostró la presencia del antígeno de VPF mediante AF directo en secciones intestinales de gatos que murieron por este síndrome después de ser infectados con ViLeF en forma experimental. También se encontró VPF mediante microscopía electrónica, a pesar de los resultados negativos de las pruebas ELISA. Parece que el ViLeF no provoca en realidad este síndrome por sí mismo, como se creía anteriormente, sino por coinfección con VPF. El SSPL presenta muchas similitudes clínicas con la enteritis asociada a ViLeF (EAV) y el SIDAF provocado por este virus, que da como resultado la replicación en muchas células linfoides, mieloides e intestinales (Green, 2008).

5.3 Inmunosupresión

Las enfermedades asociadas con la supresión inmunológica representan una gran proporción de la morbilidad y mortalidad de gatos infectados con ViLeF. Los gatos infectados con ViLeF están predispuestos a infecciones secundarias, principalmente debido a inmunosupresión similar a la de pacientes humanos infectados con el virus de

inmunodeficiencia (VIH) humano pero ésta es más grave que la provocada por infección con VIF. La evaluación del estado inmunológico de gatos infectados con ViLeF se ve dificultada por la falta de pruebas bien caracterizadas. Por lo tanto, los médicos dependen de la presentación clínica y el HC para el diagnóstico de disfunción inmune. Algunos laboratorios ofrecen en forma comercial recuentos selectivos de células CD4+ y CD8+, pero el valor de estos parámetros se evaluó en pocas ocasiones en gatos infectados en forma natural (Hoffmann, 1996).

Los mecanismos exactos por los que el virus daña el sistema inmunológico no se comprenden muy bien, como la razón por la cual los diferentes animales presentan grados de inmunosupresión tan variados en respuesta al mismo virus. En ocasiones, esta supresión se asocia a ADN viral no integrado de variantes virales defectuosas de replicación (Hoffmann, 1996). Estas variantes inmunosupresoras patogénicas, como el subgrupo T de ViLeF, requieren una molécula receptora que cubre la membrana (PitI) y una segunda proteína correceptora (FeLIX) para infectar los linfocitos T. Esta última proteína es una molécula expresada en forma endógena codificada por un provirus endógeno que surge del subgrupo A de ViLeF; es similar a la proteína que se une al receptor para ViLeF del subgrupo B de este virus. Es posible que los gatos afectados desarrollen atrofia tímica y depleción de zonas paracorticales de ganglios linfáticos. La linfopenia y la neutropenia son comunes. Además, los neutrófilos de gatos virémicos tenían disminuida las funciones fagocíticas y quimiotácticas con respecto a las de gatos normales. Esta anomalía persiste durante un período incierto, incluso si la viremia es transitoria. En algunos gatos, la linfopenia puede estar caracterizada por pérdida preferencial de células T colaboradoras CD4+, lo que da como resultado una proporción invertida de CD4+.CD8+ (que resulta más típica de infección por VIF). Es más común que

ocurran pérdidas sustanciales de células colaboradoras y células supresoras citotóxicas (CD8+) (Hoffmann, 1996). Se informó que muchas pruebas de función inmune de gatos naturalmente infectados con ViLeF son anormales, lo que incluye respuesta débil a mitógenos de células T, reacción de aloinjerto prolongada, reducción de producción de inmunoglobulinas, depresión de la función de neutrófilos y depleción de complemento. En algunos gatos, disminuye la interleucina-2 (IL-2) y la interleucina-4 (IL-4) (Hoffmann, 1996). Sin embargo, los estudios discrepan sobre las mediciones del interferón- γ (IFN- γ), ya que algunos lo encuentran deficiente y otros aumentado. No parece que el ViLeF suprima la producción de interleucina-1 (IL-1) por los macrófagos infectados. Se observó aumento de factor de necrosis tumoral α (FNT- α) en cultivos celulares y en suero de gatos infectados. A pesar de que cada citocina cumple un papel vital en la generación de respuesta inmune saludable, la producción excesiva de ciertas citocinas como FNT- α también puede provocar enfermedad (Green, 2008).

Las respuestas humorales secundarias y primarias de los anticuerpos a antígenos específicos se ven retrasadas y disminuidas en gatos infectados con ViLeF. En estudios sobre vacunación, estos gatos no pudieron presentar en forma consistente una respuesta inmune adecuada a vacunas como la rabia. Por lo tanto, la protección en un gato infectado con ViLeF después de vacunación no se compara con la de uno saludable, y deben considerarse vacunaciones más frecuentes. Las células T de estos animales producen niveles significativamente inferiores de factores estimulantes de células B que las de gatos normales. Este defecto se torna cada vez más grave con el tiempo. Sin embargo, cuando las células B de gatos infectados con ViLeF se estimulan *in vitro* con células T no infectadas, su función en los pacientes infectados es normal. A pesar de que la inmunidad

humoral a la estimulación específica disminuye, se observaron aumentos no específicos de IgG e IgM.

Se realizaron muchos informes sobre gatos infectados con ViLeF que presentaban infecciones fúngicas, protozoáricas, virales y bacterianas concurrentes, pero existen pocos estudios que prueben que estos animales presentan una tasa más alta de infección que aquellos negativos a ViLeF o que responden menos favorablemente al tratamiento. Por lo tanto, a pesar de que se sabe bien que el ViLeF suprime la función inmune, no debe asumirse que todas las infecciones concurrentes se deben a la presencia del virus. Las infecciones secundarias asociadas con mayor frecuencia con ViLeF incluyen P1F, hemobartonelosis, coccidiosis e infecciones del tracto respiratorio superior. Desde el punto de vista clínico, es importante darse cuenta de que muchas de estas enfermedades secundarias se pueden tratar (Green, 2008).

5.4. Enfermedad de la piel

La inmunodeficiencia provoca en general infecciones asociadas con condiciones dermatológicas. Los gatos infectados con retrovirus presentan una mayor diversidad de microflora mucosa y cutánea que los animales no infectados. Infecciones bacterianas secundarias o abscesos complican las lesiones traumáticas. La otitis externa y la dermatitis miliar pueden desarrollarse por ectoparásitos o alergias, pero persisten debido a infecciones bacterianas secundarias.

5.5. Enfermedades mediadas por respuesta inmune

Además de la inmunosupresión, los gatos infectados con ViLeF están sujetos a varias enfermedades mediadas por respuesta inmune provocadas por la desregulación o sobreactividad de dicha respuesta. Las patologías de este tipo asociadas con ViLeF incluyen anemia hemolítica autoinmunitaria, glomerulonefritis, uveítis con deposición de complejo inmune en el iris y el cuerpo ciliar, y poliartritis (Brightman, 1991). El ViLeF puede desencadenar poliartritis progresiva crónica; en cerca del 20% de los gatos con poliartritis, el ViLeF parece un agente asociado.

La pérdida de actividad de las células supresoras T y la formación de complejos anticuerpo-antígeno contribuyen a estas enfermedades inmunomediadas. La medición de antígenos de ViLeF mostró que los gatos con glomerulonefritis presentan mayor cantidad de proteínas virales circulantes que otros gatos infectados con ViLeF. Las proteínas que pueden conducir a una formación de complejo anticuerpo-antígeno incluyen partículas virales enteras y además p) 5E. p27 y gp70 libre. También se observaron complejos inmunológicos circulantes después del tratamiento experimental de viremia persistente con anticuerpo monoclonal contra gp70, y en estudios de inoculación de factores de depleción de complementa (Green, 2008).

5.6. Otros síndromes

5.6.1. Enteritis asociada con ViLeF (EAV)

Se observó EAV en gatos con viremia crónica por ViLeF. Los signos clínicos GI observados con mayor frecuencia son diarrea hemorrágica, vómitos, ulceración oral o

gingivitis, anorexia y pérdida de peso. Otros signos sistémicos fueron inespecíficos o incluyeron rinitis, disnea o apatía. Con frecuencia, los gatos mueren o se practica eutanasia por una enfermedad diferente a la que afecta el tracto GI. Se asocia EAV con degeneración de células epiteliales intestinales y necrosis de cripta, síntomas similares a los provocados por la infección por VPF. Sin embargo, a diferencia de los gatos afectados por este virus, aquellos con EAV presentan tejido linfático intestinal hiperplásico o normal y no muestran depleción linfática. Las mismas diferencias se pueden encontrar entre EAV y el síndrome similar a panleucopenia causado por la coinfección por VPF y ViLeF. En contraposición con los gatos infectados con ViLeF sin enteritis, los que sufren EAV presentan grandes cantidades de proteínas p15E y gp70 de ViLeF en las células epiteliales de cripta intestinal (Green, 2008).

5.6.2. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida felina por ViLeF

También se observó enteritis, con proliferación de antígeno de ViLeF dentro de los enterocitos, cuando los gatos fueron infectados en forma experimental con variantes de ViLeF que causan SIDAF. El SIDAF empieza con un período prodrómico de hiperplasia linfática asociada con la replicación viral en los folículos linfáticos, seguida por depleción linfática debida a la extinción de la replicación viral. Los gatos afectados por el SIDAF desarrollan enterocolitis con necrosis de cripta y atrofia vellosa. La diarrea intratable y la pérdida de peso se asocian con un síndrome de inmunodeficiencia caracterizado por linfopenía, supresión de la estimulación linfocitaria, daño por rechazo de aloinjerto cutáneo, hipogammaglobulinemia e infecciones oportunistas como enfermedad respiratoria o estomatitis. Estas observaciones sugieren que el desarrollo de EAV puede depender de una cepa de ViLeF.

5.6.3. Trastornos reproductivos

Las gatas infectadas con ViLeF pueden transmitir el virus por vía transplacentaria. La falla reproductiva en forma de resorción fetal, aborto y muerte neonatal es común si ocurre infección in útero. La aparente infertilidad podría ser en realidad resorción temprana de fetos. Los abortos ocurren en una etapa tardía de la gestación, con expulsión de fetos de apariencia normal. Es posible que haya una endometritis bacteriana concurrente con estos abortos, particularmente en gatos con leucopenia (Green, 2008).

5.6.4. Síndrome del gatito apagado

Los cachorros de gatas infectadas pueden estar expuestos a ViLeF por vía transplacentaria, pero puede ocurrir exposición fuerte en el nacimiento y durante el período de amamantamiento. Algunos gatitos se toman inmunes, pero la mayoría se vuelven virémicos y mueren en una etapa temprana por el síndrome conocido como "del gatito apagado", caracterizado por falla en el amamantamiento, deshidratación, hipotermia y atrofia tímica dentro de las 2 primeras semanas de vida (Levy, 2000).

5.6.5. Neuronopatía

Se describió disfunción neurológica en gatos infectados con ViLeF. A pesar de que la mayoría de los signos neurológicos observados en estos pacientes son causados por linfoma e infiltraciones linfocítica en el cerebro o la médula espinal, que conducen a compresión, en algunos casos no se detecta ningún tumor con métodos de diagnóstico por imágenes o mediante necropsia. Se observaron anisocoria, midriasis, ceguera central

o síndrome de Horner sin cambios morfológicos. En algunas regiones (como el sudeste de los Estados Unidos), se describió incontinencia urinaria provocada por neuropatías en gatos infectados con ViLeF (Carmichael, 2002). Los efectos neurotóxicos directos del ViLeF se analizaron como mecanismos patogenéticos. En seres humanos infectados, se observó la capacidad de la glucoproteína de envoltura *gpl* 20 del VIH para provocar aumento de calcio libre intracelular, lo que conduce a muerte neuronal. Es posible que las glucoproteínas de envoltura de otros retrovirus (como ViLeF) presenten efectos similares en el aumento del calcio. Se encontró que un polipéptido de la envoltura de ViLeF provoca neurotoxicidad dosis dependiente asociada con alteraciones en la concentración de calcio iónico intracelular, supervivencia neuronal y sobrecrecimiento de los axones. El polipéptido de una cepa de ViLeF-C fue significativamente más neurotóxico que el mismo péptido derivado de una cepa ViLeF-A (Levy, 2000).

Los signos clínicos en 16 gatos con infección crónica por ViLeF fueron vocalización anormal, hiperestesia y paresia que progresó a parálisis. Algunos gatos desarrollaron anisocoria o incontinencia urinaria durante el curso de la enfermedad. Otros presentaron patologías concurrentes relacionadas con ViLeF, como enfermedad mielodisplásica. El curso clínico involucró disfunción neurológica gradualmente progresiva. En forma microscópica, se identificó degeneración de materia blanca con dilatación de vainas mielínicas y axones inflamados en la médula espinal y el tronco encefálico de los animales afectados (Carmichael, 2002). La coloración inmunohistoquímica de los tejidos afectados reveló expresión consistente de antígenos p27 de ViLeF en neuronas, células endoteliales y células de la glía. Es más, se amplificó el ADN proviral a partir de secciones múltiples de la médula espinal. Estos hallazgos sugieren que en algunos gatos infectados

con ViLeF, es posible que el virus afecte en forma citopática a las células del SNC (Green, 2008).

5.6.6. Hepatopatía

Se asoció la leucemia felina con ictericia y varias enfermedades hepáticas degenerativas e inflamatorias. La lipidosis hepática es un factor principal de complicación, que puede explicar algunos de estos casos; sin embargo, también se observó necrosis hepática focal no explicada (Green, 2008).

6. DIAGNOSTICO

6.1. Pruebas de ViLeF

6.1.1. Pautas generales

Las pruebas de ViLeF y la consecuente prevención de la exposición de gatos saludables a otros infectados son la manera más eficaz de prevenir la propagación de la infección. El uso de pruebas para identificar a los gatos infectados es la forma principal de prevenir la transmisión, y la vacunación no debe considerarse un sustituto para las pruebas.

Tabla 4

Recomendaciones para pruebas de ViLeF	
<p>Consideraciones generales</p> <p><u>Indicaciones para realizar pruebas</u></p> <p>Evaluación de salud general, por lo menos 1 vez, para todos los gatos</p> <p>Enfermedad, sin importar resultados anteriores negativos o vacunación</p> <p>Trastornos asociados con infección por ViLeF (hematológicos, neoplásicos o inmunosupresores)</p> <p>Adopción (sin importar la edad): previene la exposición, sirve como guía base para problemas futuros</p> <p>Exposición potencial: realizar pruebas por lo menos a los 28 días desde la exposición, o volver a evaluar</p> <p><u>Selección de pruebas</u></p> <p>ELISA para estudio selectivo: es mejor en suero o plasma que en sangre entera</p> <p>Pruebas en saliva o lágrimas: son altamente inexactas y no deben utilizarse</p> <p>Pruebas de AF directo para antígeno asociado a células: en general están presentes con cargas virales altas</p> <p>PCR: detecta infecciones latentes, sólo se indica si los resultados de las otras pruebas son negativos; presenta resultados falsos negativos; métodos extensamente variados y no estandarizados; resulta mejor en la médula ósea</p>	
<p>Pruebas de anticuerpo fluorescente directo</p> <p><u>Interpretación</u></p> <p>No es una prueba 100% exacta</p> <p>Resultado positivo: 1) sólo indica infección viral y no señala enfermedad actual, 2) debe confirmarse por otro método o sistema de prueba, 3) no tiene importancia en la predicción de morbilidad o mortalidad</p> <p><u>Resultados discordantes</u></p> <p>Se definen como resultados conflictivos con varios métodos de prueba</p> <p>Si dos métodos ELISA difieren: realizar AF directo</p> <p>ELISA y AF directo positivos: sugiere viremia persistente y estado positivo verdadero</p> <p>ELISA positivo y AF directo negativo: se sugiere repetir el ensayo en 6 a 8 semanas</p> <p>Se recomienda volver a realizar las pruebas anualmente después de cualquier resultado discordante hasta que concuerden</p> <p>Resultados negativos a ViLeF en gatitos jóvenes (menores de 12 semanas de edad): se requiere volver a realizar pruebas dentro de las 4 a 6 semanas recibir vacunación.</p>	
(Green, 2008)	

La Asociación Americana de Médicos de Felinos (AAFP) junto con la Academia de Medicina Felina (AFM) estableció pautas para realizar estudios en gatos en busca de ViLeF (tabla 4). Debe evaluarse a todos los gatos enfermos (sin importar ningún resultado de pruebas anteriores), los gatos nuevos que se traen a un hogar, aquellos con estado desconocido con respecto a ViLeF, los expuestos al virus y los que corren un alto riesgo de infección (Green, 2008).. El hecho de identificar a los gatos infectado antes de ser expuestos a otros proporciona la mejor oportunidad para prevenir la programación de la enfermedad. La AAFP también recomienda volver a realizar pruebas a todos los gatos que muestran signos clínicos porque los síntomas podrían estar asociados con una infección subyacente, y un resultado positivo a ViLeF altera de manera significativa el pronóstico e influye en la elección del tratamiento. Además, todos los gatos deben ser evaluados antes de recibir vacunación.

Tabla 5

Resumen de los principios generales para pruebas de ViLeF
<p>Deben realizarse pruebas a todos los gatos en busca de infección por ViLeF.</p> <p>Es posible que los gatos infectados con ViLeF vivan durante muchos años. Nunca debe tomarse una decisión sobre la eutanasia basada solamente en el hecho de que el gato esté infectado.</p> <p>Un <i>resultado de prueba positivo</i> confirmado sólo debe considerarse como un indicio de infección retroviral, no de enfermedad clínica. La enfermedad en gatos infectados por ViLeF no es resultado, necesariamente, de una infección por retrovirus.</p> <p>Ninguna prueba es 100% exacta bajo todas las condiciones; por lo tanto, todos los resultados deben interpretarse según la salud del paciente y su exposición previa al ViLeF.</p>
(Green, 2008)

Las pruebas pueden realizarse en animales de cualquier edad. Como los estudios selectivos detectan antígenos y no anticuerpos, no se ven afectados por los anticuerpos maternos, los de vacunación ni los de exposición viral previa. Para eliminar completamente todos los riesgos en un hogar establecido cuando se lleva un gato nuevo, debe realizarse una prueba de seguimiento por lo menos 90 días después del estudio inicial o después de una exposición posible a ViLeF, porque el gato quizás se encuentre

en las primeras etapas de la infección en el momento de la primera evaluación; debe realizarse la prueba antes de llevar al gato al hogar (Levy, 2001).

6.1.2. Metodología

La selección de rutina para ViLeF fue posible con el desarrollo de pruebas de AF directo para el virus en 1973 (Green, 2008). Cuando se desarrollaron los métodos ELISA, algunos años después, los veterinarios adquirieron la posibilidad de realizar pruebas internas rápidas y confiables. En 1979, salió al mercado el primer ELISA comercial. Era muy sensible para detectar concentraciones bajas de antígeno en el suero de gatos infectados," pero no era muy específico. Lutz y otros en 1983 desarrollaron un ELISA que contenía anticuerpos monoclonales contra tres epítopes diferentes de antígeno p27 que no reaccionaban en forma cruzada con proteínas de otros retrovirus, por lo que la prueba resultó más específica (Lutz, 1983). Hoy en día, se utilizan varios ELISA y otros ensayos inmunocromatográficos (EICG) o ensayos de inmunomigración rápida (IMR). Estos EICG, desarrollados recientemente y fijados en membrana, están basados en un principio similar al de ELISA, en el que se genera un color como resultado de una reacción inmunológica, pero con un diseño ligeramente diferente. Se consiguen en forma de pruebas internas rápidas (Green, 2008).

EI AF y los ELISA/EICG. Continuaron siendo las formas principales de pruebas clínicas. Estos detectan la proteína de centro p27 de ViLeF, que se produce en forma abundante en la mayoría de los gatos infectados; sin embargo, los ensayos inmunocromatográficos detectan p27 soluble y libre en plasma o suero, mientras que el

AF halla antígeno p27 en el citoplasma de las células sanguíneas infectadas (Hardy, 1991).

Se desarrollaron algunos ELISA para muestras de saliva y lágrimas en lugar de sangre (Hawkins, 1991). En general, estos estudios no son tan exactos como los de sangre, ya que la liberación viral es intermitente y las pruebas están sujetas a más errores técnicos; (Babyak, 1996). No se las recomienda porque las consecuencias de resultados falsos negativos y falsos positivos pueden ser desastrosas para gatos individuales o poblaciones numerosas (Levy, 2000).

ELISA/HCG. Los métodos ELISA/EICG detectan p27 libre y soluble de ViLeF en plasma o suero y son el estudio selectivo recomendada Un resultado positivo de sangre entera, suero o plasma de EUSA/EICG significa que el gato es virémico. Estas pruebas resultan positivas en la primera etapa de la viremia, durante las primeras semanas posinfección, antes de que se vea afectada la médula ósea. Por lo tanto, los resultados positivos pueden reflejar viremia transitoria o persistente. En ambientes experimentales, la mayoría de los gatos presentan resultados positivos dentro de los 28 días después de la exposición. Incluso los ELISA/EICG nuevos y mejorados pueden arrojar resultados falsos positivos por numerosas razones. Pueden realizarse en suero, plasma o sangre entera. En algunos estudios, se registraron tasas más altas de resultados falsos positivos cuando se utilizaron muestras de sangre entera, en particular cuando las muestras se hemolizaron. Por lo tanto, sólo debe realizarse ELISA con plasma o suero. Sin embargo, el EICG más nuevo contiene una membrana filtradora, por lo que la sangre entera y el suero o plasma no producen resultados diferentes (Hartmann, 1992). Los resultados falsos positivos también fueron un problema en algunos sistemas de prueba que utilizaron

reactivos derivados de mininos, en gatos que presentaban anticuerpos antirratón naturales, que se encuentran en cerca del 1-2% de todos los gatos. Las pruebas más nuevas solucionaron ese problema mediante la inclusión de pasos de control adicionales. Los errores técnicos y del usuario también contribuyen a resultados falsos positivos (Macy, 1991). Es más probable que estos errores ocurran durante los pasos de lavado de los kits con formatos de microhorno o plato. Las pruebas basadas en membrana eliminan los pasos de lavado por separado e incluyen controles negativos y positivos para cada muestra. Como salieron al mercado muchas pruebas ELISA/EICG, en especial en Europa, se necesitan estudios comparativos. En dos estudios, las especificidades de ELISA/EICG comerciales fueron comparables y los valores predictivos positivos (VPP) de la mayoría de las pruebas fueron de 80%, aproximadamente (Macy, 1991). Los resultados falsos positivos son más importantes hoy en día, porque la disminución de la prevalencia de ViLeF está conduciendo a valores predictivos más bajos de las pruebas disponibles. La confiabilidad de una prueba (su valor predictivo) depende de la frecuencia de infección dentro de una población. Por ejemplo, el ViLeF está presente en la mayoría de los gatos con linfoma tímico, por lo que es probable que un resultado positivo sea exacto en esta situación. En una población de menor riesgo, como una residencia de gatos cerrada de la que se sabe que no presenta ViLeF, un resultado positivo debe ser más sospechoso, y deben realizarse pruebas para confirmarla. Los resultados falsos negativos son poco frecuentes en todas las pruebas y los VPP son muy altos (cerca del 99%) (Hawkins, 1991). Por lo tanto, los resultados positivos deben interpretarse con cuidado, y deben considerarse pruebas para confirmarlos. Si no se dispone de tales estudios de confirmación (por ejemplo aislamiento viral, PCR) o si resulta muy caro realizarlos, por lo menos debe efectuarse una segunda prueba interna para descartar un resultado falso positivo. Si la segunda prueba arroja un resultado positivo, aumenta

significativamente el valor predictiva. La reevaluación debe realizarse de inmediato, y no está relacionada con las diferentes etapas de viremia; sólo se utiliza para compensar las debilidades de los sistemas de prueba. Estos procedimientos de confirmación deberían llevarse a cabo por lo menos en gatos de bajo riesgo, antes de tomar cualquier decisión que traiga consecuencias importantes para el animal y el dueño.

Pruebas de anticuerpo fluorescente directa. El AF directo fue el primer método desarrollado para las pruebas de rutina de infección por ViLeF. Detecta antígeno p27 asociado a célula, principalmente en neutrófilos y plaquetas en la sangre periférica, y sólo se toma positivo después de la infección de la médula ósea (después de 3 semanas por lo menos de viremia). Los resultados positivos probablemente reflejen viremia persistente; (Levy, 2000). por lo tanto, no se recomienda el AF directo como estudio selectivo, porque no detecta los gatos que se encuentran en las primeras semanas de viremia y todavía resultan infecciosos a otros gatos. Puede utilizarse AF directo para poder hacer un pronóstico o para confirmar muestras positivas o sospechosas. Como requiere microscopía fluorescente y procesamiento especial, debe ser efectuado por un laboratorio de referencia calificado. En general, deben secarse al aire dos o más frotis de sangre de buena calidad y deben enviarse sin fijar al laboratorio. Como el antígeno está más concentrado en neutrófilos y plaquetas, es posible que ocurran resultados falsos negativos cuando estas dos líneas chilares son escasas. Los falsos positivos se presentan cuando los frotis son demasiado gruesos, cuando la fluorescencia de entorno es alta y cuando la prueba es preparada o interpretada por personal sin experiencia. El uso de sangre anticoagulada en lugar de sangre fresca para realizar los frotis también puede provocar errores (Green, 2008). Se informaron variaciones de control de calidad entre instalaciones, y debe prestarse mucha atención a la elección del laboratorio de referencia (Levy, 2000).

Pruebas secuenciales ELISA/EICG y AF directo resultan clínicamente útiles.

Los gatos que sólo presentan resultados positivos a ELISA/EICG pueden convertirse y arrojar luego resultados negativos; esto, en cambio, es menos probable en los animales con resultados positivos en ELISA/EICG y AF directa. Para distinguir entre viremia persistente y transitoria, un gato con ELISA positivo debe ser revaluado 6 semanas después. Si todavía presenta un resultado positivo, debe volver a realizarse una prueba luego de otras 10 semanas. Si en este momento el gato aún arroja un resultado positivo, es más probable que sea persistentemente virémico y presentará resultados positivos durante el resto de la vida. Otro método rápido sin el retraso debido a la reevaluación es realizar una prueba de AF directo de inmediato en un gato con ELISA/EICG positivo. Si el resultado de esta última es positivo, son pocas las probabilidades de viremia transitoria (sólo el 3-9% de los casos) (Lutz, 1983). una pequeña cantidad de gatos con resultados de prueba discordantes, que desarrollan resultados negativos a AF directo y positivos a ELISA en forma persistente¹, pueden tener infecciones focales que se mantienen localizadas por sus sistemas inmunológicos. Un resultado negativo a ELISA pero positivo a AF directo es siempre falso: falso negativo a ELISA (o que es muy poco probable) o falso positivo a AF directa (Jarrett, 1991).

Aislamiento viral. La prueba de aislamiento viral es la que se desarrolló originalmente para identificar gatos infectados con ViLeF. No resulta viable para el diagnóstico de rutina porque es difícil, y su realización lleva tiempo y requiere instalaciones especiales. Puede utilizarse para la confirmación de resultados positivos y muestras sospechosas (Devauchelle, 2001).

Detección de ácido nucleico. La PCR fue adaptada al uso clínico para el diagnóstico de infección por ViLeF. Sin embargo, los protocolos de pruebas y reactivos actuales no están estandarizados ni validados (Zenger, 2000). Esta prueba es diferente de los métodos de ELISA/EICG y AF directo, porque no detecta antígeno viral (proteína) sino que detecta secuencias de ácido nucleico viral (ARN o ADN proviral). Es sensible, ya que el proceso involucra amplificación de secuencias de ViLeF para mejorar la detección. Este estudio debe ser llevado a cabo por laboratorios bien equipados y entrenados, porque las menores alteraciones en el manejo de muestras pueden destruir el delicado material de ácido nucleico o introducir cantidades ínfimas de contaminación cruzada, lo que conduce a resultados falsos negativos o falsos positivos, respectivamente (Levy, 2000). Además, la PCR es altamente específica con respecto a la cepa. Dado que se trata de un retrovirus, las mutaciones de ViLeF ocurren en forma natural. Las menores variaciones de cepa pueden impedir la unión de los primeros, un paso necesario para amplificar el genoma viral. Los gatos infectados con ViLeF mutado reaccionan en forma negativa con una PCR específica. Un resultado negativo no significa necesariamente que no están infectados. La PCR sólo es diagnóstica si es positiva y si es realizada por un laboratorio renombrado, de modo que pueda excluirse contaminación. Con estas consideraciones, la PCR aumentó considerablemente las posibilidades de detectar infección por ViLeF en sangre, cultivos, tejido sólido y especímenes fijados. La mayoría de las pruebas de PCR para ViLeF detectan ADN proviral, la secuencia de genoma viral que se integra al del huésped. Las indicaciones principales para PCR son sospecha de infección latente en gatos con linfomas, lesiones gingivales orales crónicamente inflamadas y síndromes supresores de médula ósea (Uthman, 1996). En la infección latente, no se presenta replicación viral o ésta es mínima, por lo que las pruebas como ELISA, que detectan antígeno viral, son negativas. Con PCR cuantitativa, las cargas virales de gatos

infectados experimentalmente con resultados negativos de ELISA (es decir, que se infectaron en forma latente, con una respuesta inmune eficaz) fueron muy inferiores (300 veces) que en aquellos con resultados positivos de ELISA (es decir, que eran virémicos en forma transitoria o persistente) (Hofmann, 2001). Es más, con frecuencia, el antígeno viral (detectado por ELISA) no se produce debido a la inmunidad del huésped. Sin embargo, el ADN proviral puede estar integrado al genoma celular y es detectable mediante PCR. Es posible que la PCR de sangre periférica no arroje resultados más exactos que las pruebas ELISA, probablemente debido a los bajos niveles de genoma viral presentes en gatos con infección latente y la dificultad asociada con la extracción de ácido nucleico de sangre entera. Sin embargo, con PCR cuantitativo en tiempo real y anidada, pudo detectarse el genoma proviral en el 10% de los gatos expuestos en forma experimental y natural con resultados negativos de pruebas ELISA. La PCR de muestras de médula ósea de gatos con mielosupresión y de tejido tumoral de gatos con linfoma demostró infección latente por ViLeF en pacientes antígeno negativos (Green, 2008). La PCR también resultó mejor que los métodos inmunohistoquímicos en la detección de virus en linfomas. (Green, 2008). Los resultados positivos de PCR en sangre periférica de gatos con linfosarcoma fueron bajos (2%), mientras que los de gatos con tumores Unfógenos correspondientes fueron muy superiores (26%). (Gabor, 2001). En forma similar, las frecuencias de detección son mayores en la médula ósea que en la sangre en gatos con infección latente que arrojan resultados negativos mediante otros métodos. La PCR también puede resultar útil para determinar el verdadero estado de gatos con resultados discordantes entre otras técnicas. Lo ideal es que las muestras se tomen de aspirados de ganglios linfáticos, médula ósea o neoplasias y no de sangre periférica. La combinación de estudios selectivos de rutina y pruebas de confirmación determina en forma exacta el estado de infección por ViLeF de la mayoría de los gatos. Sin embargo, algunos animales

presentan resultados discordantes repetidos. Actualmente, se encontró por medio de PCR en sangre o médula ósea, que aproximadamente el 10% de los gatos con sospecha de infección por ViLeF y resultados de sangre antígenonegativos alojan el virus en forma latente. Las mejoras en la extracción, métodos y selección de primers de la PCR podrían mejorar su nivel de detección en el futuro.

7. TRATAMIENTO

A pesar de que la viremia persistente por ViLeF se asocia con una disminución de la expectativa de vida, muchos dueños eligen proporcionar tratamiento para los miles de síndromes clínicos que acompañan la infección. Aunque algunos estudios anteriores sugirieron que los gatos infectados con ViLeF sólo vivieron durante un máximo de 3 años después del diagnóstico, estos ensayos involucraban gatos alojados en grupo, en hogares con muchos integrantes y ViLeF endémico. Con los cuidados apropiados, es posible que los gatos infectados con ViLeF vivan mucho más de 3 años y de hecho es posible que mueran a una edad mayor por causas no relacionadas en absoluto con la infección retroviral. Como se mencionó, nunca deben basarse las decisiones sobre eutanasia o tratamiento solamente en la presencia de la infección por ViLeF. Es importante darse cuenta de que los gatos infectados con ViLeF están sujetos a las mismas enfermedades que los no infectados, y cualquier afección relacionada con ViLeF puede estar causada por el virus o no.

7.1 Manejo de gatos infectados con ViLeF

7.1.1. Hogares infectados con ViLeF

En general, la liberación viral ocurre por las glándulas salivales y puede ocurrir transmisión entre gatos por acicalamiento mutuo o por compartir platos de alimento y agua y bandejas de arena sanitaria. En un hogar con un gato infectado con ViLeF, deben realizarse pruebas a todos los demás para conocer su estado. Si se identifican uno o más gatos positivos a ViLeF en un hogar negativo por lo demás, debe informar al dueño del peligro potencial a otros gatos en el hogar. Debe decirsele que el mejor método para

prevenir la propagación de la infección es aislar a los individuos infectados en otras habitaciones, para evitar que interactúen con los otros miembros de la casa. El riesgo de transmisión no es muy alto porque los gatos que vivieron junto con gatos que liberaban ViLeF ya están infectados y es más probable que sean inmunes a una nueva infección. Sin embargo, los estudios en hogares grupales muestran que la neutralización viral no dura toda la vida; por lo tanto, un gato previamente inmune puede tomarse virémica. En un hogar con pocos gatos, el dueño puede conservarlos a todos. El riesgo de infección en gatos adultos negativos a ViLeF es de 10 a 15%, aproximadamente, si vivieron con un gato virémico durante más de algunos meses (Cotter, 1991). Si los dueños se rehúsan a separar a los compañeros de hogar, los gatos no infectados deben recibir una vacunación contra ViLeF en un intento de mejorar su inmunidad natural en este ambiente de alta exposición viral. Sin embargo, la vacunación no proporciona niveles altos de protección bajo estas circunstancias. Si no se permite el ingreso al hogar de gatos nuevos, los individuos negativos a ViLeF tenderán vivir más que los infectados, por lo que después de meses o años todos los gatos serán inmunes.

7.1.2. Gatos individuales

Debe confinarse a los gatos infectados con ViLeF al interior del hogar, para prevenir la propagación a otros animales en el vecindario y además para proteger a los gatos inmunosuprimidos vulnerables de otros agentes infecciosos transportados por otros animales. La buena nutrición y administración son esenciales para mantener la buena salud. Estos gatos deben recibir un alimento balanceado comercial de buena calidad. Deben evitarse la carne cruda, los huevos y la leche no pasteurizada, porque el riesgo de

adquirir infecciones parasitarias o bacterianas por alimentos es mayor en individuos inmunosuprimidos (Levy, 2001).

Debe visitarse la clínica veterinaria para control cuando el gato se encuentra bien por lo menos semestralmente para detectar rápidamente cambios en el estado de salud. Debe obtenerse una historia detallada para ayudar al veterinario a identificar problemas posibles que requieran investigación más intensiva. Es importante realizar un examen físico completo en cada visita, y prestar atención especial a la cavidad oral para detectar las enfermedades dentales y de encía que ocurren con frecuencia. Deben palpase y evaluarse cuidadosamente los ganglios linfáticos en busca de cambios de tamaño o forma. Se examinan completamente los segmentos anteriores y posteriores de ambos ojos. También la piel, en busca de evidencia de infestación parasitaria externa o enfermedad fúngica. Se toma con exactitud y se registra el peso corporal porque, con frecuencia, la pérdida de peso es el primer signo de deterioro de la condición del gato. Debe realizarse un HC en cada visita, y perfiles de bioquímica y análisis de orina 1 vez al año. La orina se recoge mediante cistocentesis para poder realizar cultivos de ser necesario. Deben considerarse exámenes de materia fecal para los gatos que presentan una posible exposición a parásitos internos o una historia de enfermedad GI. Se utiliza un programa de rutina para el control de los gusanos cardíacos, ectoparásitos y parásitos GI, si es apropiado para el caso. Los machos y hembras enteros deben castrarse para reducir el estrés asociado con el estro, los comportamientos de apareamiento o ambos; además, es menos probable que los animales castrados deambulen fuera del hogar; en general, los gatos asintomáticos infectados con ViLeF toleran bien la cirugía. Deben administrarse antibióticos preoperatorios durante procedimientos dentales y cirugías invasivas (Levy, 2001).

Deben mantenerse programas de vacunación para evitar graves enfermedades infecciosas comunes. A pesar de que no existe evidencia científica que pruebe que los gatos infectados con ViLeF presentan un riesgo mayor ante vacunas de virus vivo modificado (WM), éstas no deben administrarse para prevenir otras infecciones en gatos infectados con ViLeF, porque es posible que recuperen su patogenicidad. Aunque las vacunas contra ViLeF no son vivas, no se recomiendan porque no surten efecto sobre la viremia, la eliminación ni el estado de portador, ni sobre la enfermedad clínica en gatos ya infectados. Si no se puede convencer al dueño de mantener a un gato positivo a ViLeF dentro del hogar, debe administrársele la vacuna contra la rabia según las regulaciones locales y estatales. En estudios de vacunación, se demostró que los gatos infectados con ViLeF pueden no presentar una respuesta inmunológica adecuada a las vacunas. Se comprobó que esto ocurre con la rabia pero es probable que también sea cierto para otras vacunas. Por lo tanto, la protección en un gato infectado con ViLeF después de la vacunación no se compara con la de uno saludable, por lo que deben considerarse vacunaciones más frecuentes en estos gatos, en especial en áreas con alta prevalencia de rabia.

7.2. Tratamiento de enfermedades asociadas con ViLeF y precauciones sobre fármacos

En su mayoría, las enfermedades secundarias de los gatos infectados con ViLeF se tratan de la misma forma que en aquellos no infectados. Sin embargo, para los primeros, deben realizarse pruebas de diagnóstico más intensivas lo más pronto posible durante el curso de la enfermedad. Es posible que las condiciones infecciosas secundarias en estos

gatos requieran tratamiento más intensivo y prolongado que en los no infectados. El dueño debe estar prevenido, y el veterinario no debe desanimarse si la respuesta al tratamiento tarda más que lo esperado.

Es posible que los gatos con infección por ViLeF presenten fiebre. El virus no provoca fiebre por sí mismo, por lo que en estos casos debe buscarse una infección concurrente. La fiebre que no responde a antibióticos puede estar causada por un virus coinfeccioso, protozoos u hongos.

Deben evitarse los glucocorticoides y otros fármacos inmunosupresores cuando sea posible, a menos que estén claramente indicados para un problema específico. Estos interfieren con la quimiotaxis granulocítica, la fagocitosis y la muerte de las bacterias y, por lo tanto, aumentan el riesgo de infección (Cotter, 1998). En gatos negativos a ViLeF que viven en un hogar con gatos positivos, debe evitarse el tratamiento con glucocorticoides, ya que estos agentes incrementan el riesgo de reactivación de una infección latente. En gatos infectados con ViLeF, no deben utilizarse fármacos mielosupresores, porque potencian los síndromes de este tipo provocados por el virus.

7.2.1. Síndromes de supresión de médula ósea

En gatos infectados con ViLeF que presentan anemia, la transfusión de sangre es una parte muy importante del tratamiento, en especial si la anemia no es regenerativa. La mayoría de los gatos responde después de la primera transfusión. De 29 gatos anémicos (Hematocrito < 20%) infectados con ViLeF tratados con transfusiones de sangre durante más de 2 semanas, el Hematocrito regresó a rangos normales en 8 pacientes. Las

citopenias cíclicas que se observan en ocasiones en gatos infectados con ViLeF pueden explicar este hecho. Es posible que el uso de prednisona aumente la vida de los eritrocitos si alguna parte de la anemia está mediada por respuesta inmune, pero ésta debe utilizarse solamente ante una prueba de reacción mediada por respuesta inmune. En ocasiones las infecciones secundarias (por ej., las infecciones micoplásmicas eritrocíticas) son responsables de la anemia; como este tipo de anemia (que es regenerativa) muestra el mejor pronóstico de las anemias inducidas por ViLeF, siempre debe examinarse la posibilidad de que un animal presente tales infecciones. Las deficiencias de hierro, folato o vitamina B₂ son poco frecuentes, por lo que es probable que el tratamiento de remplazo no resulte útil (Cotter, 1998). Aunque las concentraciones de eritropoyetina se encuentran con frecuencia elevadas en gatos con anemia relacionada con ViLeF, es posible que el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) resulte útil. Este compuesto no sólo aumenta el recuento de eritrocitos, sino también las cantidades de plaquetas y megacariocitos en animales y seres humanos con enfermedad clínica (Green, 2008). En un estudio, la rHuEPO también aumentó los recuentos de leucocitos en gatos (Arai, 2000). No se realizó ningún estudio sobre gatos infectados con ViLeF, pero en uno con animales infectados con VIF, todos los ejemplares tratados mostraron un aumento gradual de recuentos de eritrocitos, concentraciones de hemoglobina y niveles de Hematocrito, además de un aumento de leucocitos, consistente en mayor cantidad de neutrófilos, linfocitos o una combinación de ambos (Arai, 2000). La dosis recomendada es 100 UI/kg administrada por vía subcutánea (SC) cada 48 horas, hasta que se alcanza el nivel de Hematocrito deseado (en general, 30%), y después según sea necesario para mantenerla. Es posible que no se observe respuesta durante 3 o 4 semanas; si esto ocurre, puede requerirse suplemento de hierro. No debe administrarse hierro a gatos que recibieron transfusiones porque la sangre entera contiene 0,5 mg/ml de hierro, y puede

ocurrir hemosiderosis en el hígado. Es posible que se desarrollen anticuerpos antieritropoyetina en el 25 a 30% de los animales tratados después de 6 a 12 meses. La unión de estos anticuerpos a la rHuEPO y a la eritropoyetina propia anula las acciones fisiológicas de la hormona en las células progenitoras eritrocíticas, lo que provoca falla de médula ósea y anemia refractaria. Sin embargo, los anticuerpos antieritropoyetina se disipan después de discontinuar el tratamiento (Green, 2008).

Algunos gatos infectados con ViLeF no responden al tratamiento con rHuEPO. Las razones para esta resistencia, además del desarrollo de anticuerpos antieritropoyetina y la deficiencia de hierro, incluyen infección concurrente con ViLeF y otros agentes infecciosos de células estromales de la médula ósea. En algunos gatos que no responden, es posible que las transfusiones de sangre repetidas sean el único tratamiento posible (Green, 2008). En algunos gatos infectados con neutropenia, se sospecha que un mecanismo mediado por respuesta inmune conduce a paro de maduración en la médula ósea en etapas mielocíticas y metamielocíticas. Pueden corregirse los recuentos de neutrófilos en muchos de estos gatos mediante dosis inmunosupresoras de glucocorticoides (Green, 2008).

En animales con hipoplasia mieloide y en la ausencia de precursores mielocíticos, se sospechan los efectos directos de ViLeF y no deben utilizarse glucocorticoides. El tratamiento con filgrastim, un factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) que se comercializa como producto humano recombinante (FEC-GHur) para el tratamiento de neutropenia en seres humanos, provocó respuestas transitorias. Se utiliza filgrastim en gatos en dosis de 5 pg/kg por vía SC cada 24 horas, durante 21 días como máximo. Los efectos secundarios potenciales incluyen molestia ósea, esplenomegalia, reacciones alérgicas y fiebre (Arai, 2000). Con el uso continuo de filgrastim, los aumentos de

neutrófilos a corto plazo pueden verse seguidos por neutropenia, debido al desarrollo de anticuerpos neutralizadores dosis-dependientes ante este producto heterólogo, después de 10 días a 7 semanas; no debe seguirse el tratamiento durante más de 3 semanas(Arai, 2000). Otro riesgo potencial es el desarrollo de anticuerpos persistentes contra el FEC-G endógeno felino, después de 10 días (en dosis más altas) hasta 7 semanas, lo que da como resultado una neutropenia de rebote. Un estudio sugiere que filgrastim está contraindicado en gatos infectados con VIF porque condujo a un aumento de la carga viral, (Arai, 2000). pero los datos sobre el uso de este fármaco en la infección por ViLeF son limitados. En un ensayo, se trató con filgrastim a una pequeña cantidad de gatos infectados con ViLeF en forma natural; sin embargo, el tratamiento no dio como resultado cambios importantes en los recuentos de neutrófilos (Kraft, 1995). Otros autores informaron que se utilizó con cierto éxito en gatos infectados con neutropenia cíclica (Levy, 2000).

7.2.2. Linfoma y leucemia

A pesar de que el linfoma no tratado suele resultar fatal en los primeros 1 o 2 meses, puede ayudarse a muchos gatos con quimioterapia, y algunos presentarán remisiones que podrían durar varios años. Aunque el pronóstico es peor cuando los linfomas se asocian con ViLeF algunos gatos se benefician en gran medida por un tratamiento. Antes de considerar un tratamiento, debe confirmarse el diagnóstico de linfoma mediante estudios citológicos o histológicos, y la condición del gato debe evaluarse para determinar el pronóstico (tabla 6). La estadificación del linfoma en gatos es más difícil que en perros, porque es más probable que en los gatos se presente afectación visceral. Por ejemplo, los gatos con linfoma alimentario suelen tener peor pronóstico que

aquellos con linfoma en otros sitios, porque con frecuencia se presenta anorexia y debilitamiento. Sin embargo, si la masa intestinal es resecable o presenta características histológicas bien diferenciadas, el animal tendrá tiempos de supervivencia extendidos después del tratamiento con quimioterapia. Los gatos con linfoma mediastinico presentan, en general, una respuesta favorable a la quimioterapia (Marker, 2003). Parece que el linfoma nasal permanece localizado durante más tiempo que los linfomas en otros sitios, y la radiación sola resulta en una supervivencia significativamente prolongada. Un sistema de estadificación recomendado por Mooney y col. resulta valioso en gatos con enfermedad menos avanzada, porque estos animales presentan una mejor frecuencia de remisión y mayor supervivencia. (Marker, 2003).

Tabla 6

Iniciadores pronósticos en linfoma felino.	
INICIADORES PRONÓSTICOS	DESCRIPCIÓN
Buenos	Carga de tumor pequeña Ganglios linfáticos periféricos, cavidad nasal o mediastino como sitio primario Función normal de órganos principales Buen apetito, pérdida de peso mínima
Adversos	Anemia, neutropenia o trombocitopenia Médula ósea involucrada Parálisis prolongada con linfoma espinal Fiebre, sepsis o infección focal (por ej. gingivitis, rinitis crónica) Afectación cutánea o alimentaría Emaciación o anorexia
Factores con ramificaciones mínimas	Estado de ViLeF Edad, sexo Hallazgos histopatológicos (linfoblásticos o inmunoblásticos): no se conoce que afecten el pronóstico del gato, pero los inmunoblásticos son más favorables en los perros

(Green, 2008)

Las combinaciones de fármacos quimioterapéuticos ofrecen la mejor posibilidad de remisión completa. Los glucocorticoides de agente único resultan mínimamente eficaces y deben considerarse para la paliación sólo después de que los clientes rechazaron la opción de la quimioterapia combinada. Los fármacos administrados con mayor frecuencia en combinación incluyen ciclofosfamida, vincristina y prednisona, una combinación llamada COP Esta resultó eficaz para lograr tasas de remisión de hasta el 75%. En

ocasiones se combinan los fármacos con doxorubicina, combinación a la que se llama COPA. Menos comúnmente se incluyen L-asparaginasa, citosina arabinósido y metotrexato en los protocolos felinos. En un informe de 38 gatos tratados con COP, el 75%, aproximadamente, logró una remisión completa, con una mediana de duración de 150 días y una frecuencia de remisión a 1 año de 20% (Cotter, 1998). La mayoría de los gatos de este grupo estaban infectados con ViLeF, y el sitio de tumor más frecuente fue el mediastino. Años después, la misma cantidad de gatos de la misma área geográfica y tratados con el mismo protocolo presentaron una frecuencia de remisión completa de sólo el 47%, con una mediana de duración de 86 días. En este último grupo, pocos gatos estaban infectados con ViLeF, y la forma más frecuente fue la alimentaria. Por lo tanto, la infección por ViLeF no debe ser una razón para no tratar el linfoma en una gata. En este momento, COP sigue siendo un protocolo razonable para inducir remisión. Para mantenerla, el agregado de doxorubicina (COPA) tuvo más éxito que la continuación de COP, con una mediana de remisión completa de 243 días. En contraposición, la doxorubicina sola no resultó eficaz para lograr la remisión. Por lo tanto, si se utiliza doxorubicina para el tratamiento del linfoma felino, debe combinarse en un protocolo con otros fármacos quimioterapéuticos eficaces (Cotter, 1998).

Todos estos fármacos son inmunosupresores y algunos son mielosupresores, por lo que podrían conducir a otras enfermedades asociadas con ViLeF. Debe recomendarse a los dueños que estén atentos a los signos de enfermedad. Las infecciones deben tratarse rápidamente y en forma agresiva, en especial si ocurren en el momento de nadir granulocítico. El punto en el que el tratamiento puede discontinuarse con seguridad es tema de controversias, pero existe una tendencia hacia tiempos de tratamiento más cortos para gatos en remisión completa continua. Anteriormente, la mayoría de los protocolos

continuaban durante 1 año o más; ahora, muchos se detienen después de 6 meses de remisión completa. Puede esperarse que algunos gatos sufran recaída cuando termina el tratamiento, por lo que es importante que el dueño esté alerta y se realicen chequeos periódicos.

Es difícil tratar a los gatos con leucemia aguda porque la médula ósea se llena de blastocitos neoplásicos, y debe liberarse antes de que los precursores hematopoyéticos normales puedan volver a poblarla. Este proceso puede llevar 3 a 4 semanas, por lo que la neutropenia y la anemia pueden no ser reversibles de inmediata. A pesar de que no se administran antibióticos profilácticos como rutina en el tratamiento de linfoma o leucemia felina, deben utilizarse antibióticos bactericidas de amplio espectro en gatos infectados con ViLeF, en especial si presentan fiebre u otros signos de infección. La frecuencia de remisión para gatos con leucemia linfática aguda tratados inicialmente con vincristina y prednisona es de aproximadamente 25%, mientras que para los pacientes con leucemia mielocítica aguda (tratada con doxorubicina o citosina arabinósido) es cercana a cero. Es posible que la respuesta extremadamente escasa se deba al compromiso de una célula madre muy temprana, y es necesaria la ablación casi total de la médula ósea para eliminar el clon maligno (Cotter, 1998).

7.3. Quimioterapia antiviral

En numerosos estudios, gatos infectados con ViLeF en forma natural o experimental se trataron con diversas sustancias. Existe mayor cantidad de informes sobre tratamiento inmunomodulador o antiviral para infección por ViLeF que para otras enfermedades infecciosas. Lamentablemente, resulta difícil interpretar muchos de estos

resultados, y la evaluación de estos datos se ve dificultada por la falta de ensayos clínicos adecuadamente controlados, en los que se comparen los tratamientos con terapias estándar o placebos. Actualmente, ningún tratamiento resultó eficaz para la eliminación de la infección por ViLeF. Para ello, el agente debería inhibir eficazmente la replicación viral y permitir la recuperación del sistema inmunológico. Es posible que se requiera tratamiento de por vida, por lo que el agente debe ser eficaz cuando se lo administra en forma oral y no debe ser tóxico ni demasiado caro. Hasta el momento, no se encontró tal tratamiento para gatos con infección por ViLeF

7.3.1. Zidovudina

La zidovudina (AZT) se utilizó en ensayos clínicos y experimentales en gatos infectados con ViLeF. Es efectiva contra ViLeF in vitro, y se mostró que posee cierta eficacia en el tratamiento de gatos infectados experimentalmente con ViLeF, cuando se inicia su administración menos de 3 semanas posinfección. Cuando se los trató menos de 1 semana después del desafío, los gatos estuvieron protegidos contra la infección de médula ósea y la viremia persistente. Sin embargo, en un estudio con gatos infectados naturalmente con ViLeF, tratados con AZT y dosis alta de IFN- α humano por vía SC durante 6 semanas, el tratamiento con los fármacos por separado o en combinación no condujo a una mejoría estadísticamente significativa de los parámetros virológicos, inmunológicos, clínicos y de laboratorio. En general, la eficacia terapéutica de AZT en gatos infectados con ViLeF parece menos prometedora que en aquellos infectados con VIF. Sólo debe utilizarse AZT en dosis bajas de 5 mg/kg cada 12 horas por vía oral o SC en gatos infectados con ViLeF. Para inyección SC, debe diluirse el producto liofilizado

(comercializado para inyección intravenosa en seres humanos) en solución isotónica de cloruro de sodio (5 ml) para prevenir la irritación local. Para administración oral, puede suministrarse jarabe (sabor frutilla) o cápsulas de gelatina (preparadas en forma individual para cada gato). La AZT se absorbe rápida y completamente por el tracto GI, lo cual no se ve afectado por la presencia de alimento. Durante el tratamiento, son necesarios HC de rutina, porque la anemia no regenerativa es un efecto secundario común, en especial si ya se presenta la supresión de médula ósea asociada a ViLeF. Estos estudios deben realizarse semanalmente durante el primer mes. Si los valores son estables durante las primeras 4 semanas, se recomienda efectuar un control 1 vez por mes. Los gatos con supresión grave de la médula ósea no deben ser tratados, debido al riesgo de anemia con peligro para la vida. En los pacientes con falla renal crónica concurrente, debe reducirse la dosis para evitar toxicidad. El Hematocrito disminuye dentro de las 3 semanas de iniciado el tratamiento a un 60%, aproximadamente, del nivel basal pero se recupera después en la mayoría de los casos, incluso sin discontinuación del tratamiento. Si el nivel de Hematocrito disminuye a menos de 20%, se recomienda la discontinuación, y la anemia se resuelve en general dentro de los pocos días (Hartmann, 1992). La neutropenia ocurre con menos frecuencia que la anemia y es posible prevenirla o tratarla con filgrastim. Otros efectos secundarios, como vómitos o anorexia, se desarrollan con poca frecuencia. Un efecto colateral observado en ocasiones por los dueños es el desarrollo de un pelaje más tupido y brillante. No debe combinarse AZT con otros fármacos mielosupresores. El uso concurrente de antiflogísticos no esteroideos debe controlarse con cuidado porque puede retrasar el metabolismo de AZT, dar como resultado toxicidad renal o conducir a neutropenia (Green, 2008).

7.3.2. Didanosina

También se usa didanosina (ddl) para tratar infección por VIH en seres humanos.

El fármaco trata el ViLeF *in vitro*; sin embargo, no se dispone de estudios controlados *in vivo* que confirmen su eficacia en gatos infectados (Green, 2008).

7.3.3. Zalcitabina

Como la AZT, la zalcitabina (ddC) se usa actualmente para tratar infección por VIH en seres humanos. Es eficaz contra ViLeF *in vitro* y se utilizó en estudios experimentales para tratar gatos infectados. Tiene una vida media muy corta y por lo tanto se la administró en forma de bolo por vía IV o de implantes de liberación controlada por vía SC. Esta última forma inhibió de nuevo la replicación de ViLeF y retrasó la aparición de viremia. Sin embargo, cuando se discontinuó el tratamiento después de 3 semanas, se estableció rápidamente un nivel de viremia e incidencia equivalentes. En un estudio que evaluó la actividad antiviral profiláctica contra ViLeF, las dosis resultaron tóxicas, aunque en algunos gatos la aparición de viremia se retrasó durante varias semanas. En seres humanos, el fármaco se utiliza por vía oral; sin embargo, no existen datos sobre esta forma de administración en gatos (Green, 2008).

7.3.4. Ribavirina

El uso de ribavirina (RTCA) es limitado, debido al desarrollo de anemia hemolítica dosisdependiente en seres humanos. Esta es también un análogo de nucleósido pero, en contraposición con otros compuestos anti-VIH que actúan principalmente para inhibir la actividad de la RT, la RTCA permite que ocurra la síntesis de ADN pero impide la

formación de proteínas virales, probablemente por la interferencia para obtener el ARNm viral. Es activa contra ViLeF *in vitro*; sin embargo, es difícil lograr concentraciones terapéuticas *in vivo* debido a su toxicidad; además, los gatos son extremadamente sensibles a los efectos secundarios. Por lo tanto, no puede recomendarse su uso en pacientes felinos (Green, 2008).

7.3.5. Foscarnet

Foscarnet (PFA) es un pirofosfato que presenta un amplio espectro de actividad contra virus de ADN y ARN, incluidos los retrovirus. Presenta actividad *in vitro* contra ViLeF, pero no existen datos confiables sobre la eficacia en gatos *in vivo*. La toxicidad limita su uso, y la disfunción renal es evidente en la mayoría de los seres humanos después de 2 semanas de tratamiento. Como en seres humanos, provoca nefrotoxicidad y mielosupresión en gatos.

7.3.6. Suramina

A pesar de que se utiliza la suramina para el tratamiento de pacientes con infección por VIH, sólo tiene mínimo valor clínico. También se utilizó para tratar gatos infectados con ViLeF, pero se involucró una cantidad limitada de ejemplares.

7.4. Tratamiento con anticuerpos

Se utilizó una terapia con anticuerpos en un intento de tratar el ViLeF. Los anticuerpos fueron derivados de gatos inmunes o se obtuvieron como anticuerpos

monoclonales murinos (AMM) a epítopes de gp70. El tratamiento en gatos infectados experimentalmente tuvo éxito sólo cuando se inició dentro de las 3 semanas posinfección. Los gatos infectados en forma natural no mostraron respuesta, incluso cuando los AMM persistieron más tiempo en los pacientes virémicos que en los animales normales de control. Los gatos infectados también desarrollaron complejos inmunes circulantes residuales que pudieron provocar reacciones adversas (Cotter, 1998).

7.5 Tratamiento inmunomodulador

Se utilizaron inmunomoduladores o inductores de atocina en el tratamiento de gatos infectados con ViLeF. Los intentos de estimular la respuesta inmunitaria se utilizaron más extensivamente en la infección por ViLeF que en cualquier otra enfermedad infecciosa en la medicina veterinaria. Sin embargo, no existen estudios de control que incluyan grandes cantidades de gatos infectados de forma natural para la mayoría de estos agentes (Cotter, 1998).

7.5.1 Interferón- α

El IFN- α posee actividad antiviral e inmunomoduladora. Se crearon dos regímenes de tratamiento comunes para utilizar este agente en gatos: inyección SC en dosis alta (10^4 a 10^6 UI/kg cada 24 horas) o administración oral en dosis baja (1 a 50 UI/kg cada 24 horas). La administración por vía parenteral de IFN- α conduce al desarrollo de anticuerpos neutralizadores que limitan su actividad. Se realizaron varios estudios sobre el uso de IFN- α humano en gatos infectados con ViLeF. *In vitro*, éste inhibe la replicación del virus. El tratamiento con dosis altas, solo o combinado con AZT, dio como resultado disminuciones

importantes del antígeno p27 circulante de ViLeF; sin embargo, debido al desarrollo de anticuerpos anti-IFN-a, los gatos se volvieron refractarios al tratamiento.

En otro estudio en gatos infectados con ViLeF en forma natural, el tratamiento por vía parenteral con dosis altas de IFN- α , con o sin AZT, no condujo a una mejora estadísticamente significativa de los parámetros virológicos, inmunológicos, clínicos ni de laboratorio (Hartmann, 1992). Se utilizó IFN- α por vía oral en dosis bajas en un estudio placebo controlado en gatos con infección por ViLeF inducida en forma experimental. Se administró el fármaco a 0,5 o 5 UI, 1 vez por día después del desafío experimental, durante 7 días consecutivos semana por medio durante 1 mes. No se observaron diferencias en el desarrollo de viremia; sin embargo, los gatos tratados mostraron signos clínicos significativamente menores y mayores tiempos de supervivencia que los del grupo placebo. Los gatos a los que se les administró 0,5 UI mostraron una mejor respuesta. Varios reportes no controlados informaron una respuesta beneficiosa en gatos cuando se los trató con IFN- α por vía oral en dosis bajas, pero sólo incluyeron una cantidad limitada de gatos., y resultó difícil interpretarlos sin grupos control. En un estudio más grande, los resultados de pronóstico de 69 gatos infectados con ViLeF con signos clínicos que se trataron con IFN por vía oral en dosis bajas (30 UI/kg durante 7 días consecutivos en un crono-grama de semana por medio) fueron comparados con controles históricos. Se informaron tiempos de supervivencia significativamente mayores en los gatos tratados (Weiss, 1991). El tratamiento de semana por medio se continúa hasta que el gato se ve clínicamente saludable, y puede restituirse si vuelven a aparecer signos clínicos (Weiss, 1991). En otro estudio placebo controlado, se trató a gatos domésticos enfermos por ViLeF con IFN- α por vía oral en dosis bajas (30 UI por gato durante 7 días consecutivos, semana por medio), solo o combinado con proteína A de estafilococo; no se observaron

diferencias estadísticamente importantes en cuanto al estado de ViLeF, tiempo de supervivencia, parámetros hematológicos o clínicos, ni a mejoría subjetiva según la impresión del dueño, entre los gatos tratados y los de control (Moser, 1998).

7.5.2. Interferón- ω

Se otorgó la licencia a IFN- ω para su uso en medicina veterinaria en algunos países europeos y Japón. Los gatos no desarrollarán anticuerpos a IFN- ω debido a su origen homólogo. Este compuesto inhibe la replicación de ViLeF in vitro. En un estudio de campo placebo controlado, se trató a 48 gatos con infección por ViLeF con IFN- ω en una dosis de 10^6 UI/kg cada 24 horas por vía SC durante 5 días consecutivos. Los tiempos de supervivencia de los animales tratados en un período de seguimiento de 2 meses fueron significativamente distintos, desde el punto de vista estadístico, de los hallados en el grupo control (Maynard, 2000). Los mismos investigadores estudiaron un régimen similar de 3 series de 5 días de IFN- ω desde los días 0,14 y 60 en gatos coinfectados con ViLeF y VIF. Se controló a los gatos (se trató a 39, y 42 recibieron placebo) por un período de hasta 1 año, y se utilizaron tratamientos de apoyo en ambos grupos. En el grupo control, se presentó mayor enfermedad clínica durante los 4 meses iniciales y mayor mortalidad en los períodos de 9 meses (1,7 veces el riesgo) y 12 meses (1,4 veces el riesgo) en el grupo control que en el grupo tratado. Sin embargo, no se midieron parámetros virológicos en estos estudios para confirmar la hipótesis de que el IFN poseía un efecto anti-ViLeF y no un efecto inhibitorio sobre infecciones secundarias. Se necesitan más estudios. Se sugiere un protocolo de tratamiento de 10^6 UI/kg de IFN- ω cada 24 horas por vía SC durante 5 días consecutivos, pero éste puede modificarse en el futuro. No se informaron efectos secundarios en gatos (Green, 2008).

7.5.3. Parapoxvirus avis y parapoxvirus ovis

Parapoxvirus avis (PIND-AVI) y parapoxvirus ovis (PIND-ORF) son poxvirus atenuados que inducen IFN y factores estimuladores de colonias y activan células asesinas naturales. Los informes iniciales sugirieron que estos compuestos pudieron curar el 80 a 100% de gatos infectados con ViLeF. Sin embargo, dos ensayos doble ciego placebo controlados con el mismo protocolo de tratamiento no pudieron repetir estos resultados sorprendentes (Hartmann, 1992). Se examinaron más de veinte parámetros inmunológicos, clínicos, virológicos y de laboratorio (incluso concentración de antígeno p27 de ViLeF, signos clínicos, subconjuntos de linfocitos y tiempo de supervivencia), pero no se pudieron demostrar diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre el inductor de paramunidad y el placebo.

7.5.4. Acemanano

Acemanano es un polímero de carbohidrato (mañano) complejo de cadena larga soluble en agua derivado de la planta de aloe vera. En un ensayo de rótulo abierto no controlado, se trató a 50 gatos con infección natural por ViLeF con este compuesto (2 mg/kg por vía intraperitoneal cada 7 días durante 6 semanas). Al finalizar el estudio de 12 semanas, se sabía que el 71% de los gatos vivía (Legendre, 1990). Todos los gatos permanecieron positivos a antígeno de ViLeF, y no se detectaron cambios significativos en signos clínicos ni parámetros hematológicos. Como el estudio no incluía un grupo control ni evaluaciones clínicas ni de laboratorio que lograran documentar la mejoría con respecto a las evaluaciones anteriores al tratamiento, resulta difícil determinar si el uso de acemanano mejoró el resultado de la infección.

7.5.5. Proteína A de estafilococo

La proteína A de estafilococo (PAE) es un polipéptido bacteriano que se utilizó en varias modalidades para tratar gatos infectados con ViLeF. En un estudio, se trató a los gatitos con infección experimental por ViLeF con PAE (7,3 µg/kg IP, 2 veces por semana durante 8 semanas); sin embargo, no mejoraron la anemia ni la función inmunológica humoral. En un estudio placebo controlado, el tratamiento con PAE (10 µg/kg 2 veces por semana durante 10 semanas como máximo) de gatos enfermos por ViLeF con dueño no provocó diferencia estadísticamente significativa en el estado de ViLeF, el tiempo de supervivencia ni los parámetros clínicos y hematológicos con respecto a los del grupo placebo, pero provocó una mejoría significativa según las impresiones subjetivas de los dueños en la salud de las mascotas. Resulta interesante que la combinación de PAE con IFN-α resultó menos eficaz que el uso de PAE sola (Green, 2008).

7.5.6. Propionibacterium acnés

P. acnés, anteriormente conocida como *Corynebacterium pawutn*, se encuentra disponible para su uso veterinario, y se utilizó para tratar gatos infectados con ViLeF, pero no se realizaron estudios prospectivos. Los veterinarios describieron la experiencia clínica en debates de mesas redondas e informes anecdóticos (Levy, 2000).

7.5.7. Bacilo de Calmette-Guérin

El bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG) es un extracto de pared celular de una cepa no patogénica de *Mycobacterium bovis* que se utilizó para tratar gatitos infectados en forma experimental con VSF_e. Sin embargo, el BCG no pudo prevenir el desarrollo de tumor ni aumentar la tasa de supervivencia en ninguna circunstancia (Green, 2008).

7.5.8. Serratia marcescens

Un extracto biológico disponible en forma comercial de *Serratia marcescens* (BESM) estimula los macrófagos felinos normales derivados de médula ósea para liberar concentraciones máximas de IL-6, FNT- α e IL-1, lo que conduce a elevaciones de temperatura rectal y de recuento de neutrófilos. En un estudio con gatos infectados con ViLeF, el tratamiento semanal con preparaciones de BESM no logró prevenir ni revertir la viremia en gatos, cuando se inició antes o 6 semanas después de la inoculación con ViLeF (Ellis, 1996).

7.5.9. Tratamiento de sarcomas felinos inducidos por virus

El tratamiento del fibrosarcoma inducido por VSF_e es la extirpación temprana, amplia y profunda. Si no se presentan metástasis y quedan tumores microscópicos después de la cirugía, la radiación puede tener éxito para retrasar la reaparición. En ocasiones, los fibrosarcomas inducidos por VSF_e en forma experimental en gatitos reaparecen después del tratamiento con suero anti-FOCMA pero es poco probable que esto se traduzca en eficacia clínica (Cotter, 1998).

8. PREVENCIÓN

8.1 Consideraciones generales

Como el ViLeF prevalece en excreciones corporales como saliva, los gatos con infecciones virémicas representan un riesgo inmediato para otros gatos en el ambiente. Debido a la labilidad ambiental de los retrovirus como ViLeF, el contacto directo entre gatos y la transferencia de fómites inmediatos son los principales factores de riesgo. Los gatos virémicos deben estar físicamente separados de los demás. En una clínica veterinaria, los gatos infectados con ViLeF pueden alojarse en la misma área que otros pacientes hospitalizados siempre que se tomen medidas de precaución. El ViLeF es muy frágil y sobrevive pocos segundos como máximo fuera del animal huésped. El virus es susceptible a todos los desinfectantes, incluso jabón común, por lo que las precauciones sencillas y los procedimientos de limpieza de rutina pueden prevenir la transmisión en un ambiente de hospital. Debe alojarse a los pacientes infectados con ViLeF en jaulas individuales y confinárselos durante toda la hospitalización. Nunca debe colocárselos en un "área de contagio" con gatos que presentan otras infecciones como enfermedad respiratoria viral. Debe aconsejarse a los cuidadores de los animales y otros miembros del personal hospitalario que se laven las manos antes y después del contacto directo con cada paciente, y después de limpiar las jaulas (Se toman estas medidas principalmente para proteger a los gatos inmunosuprimidos infectados con ViLeF.) Los instrumentos quirúrgicos y dentales, tubos endotraqueales y otros objetos potencialmente contaminados con líquidos corporales de un gato infectado con ViLeF deben limpiarse y esterilizarse completamente después de cada uso. Las líneas de fluido, los contenedores de medicación de dosis múltiple y el alimento pueden contaminarse con líquidos

corporales (en especial, sangre o saliva) y no deben compartirse entre pacientes. El ViLeF puede transmitirse en forma hematogénea, por lo que debe revisarse a todos los donantes de sangre felinos para confirmar que estén libres de infección antes de donar sangre (Levy, 2001). Como se detectó ViLeF en los tejidos de la córnea de gatos mediante PCR e inmunohistoquímica, también se justifica la evaluación de los potenciales donantes de córnea en busca de infección por ViLeF.

Los métodos de prevención, como la vacunación y las estrategias de pruebas y retiro, tuvieron mucho éxito en la disminución significativa de la prevalencia de infección por ViLeF en los últimos 20 años.

8.2 Estrategia de pruebas y retiro

Cuando se describió por primera vez el ViLeF a mediados de la década de 1960, la tasa de infección más alta se encontró en hogares y residencias grandes con muchos gatos. En contraposición, los gatos libres que deambulaban presentaban tasas de infección menores, y muy raramente se presentaba infección en los que pertenecían a hogares de un solo gato. A mediados de la década de 1970, se dispuso de pruebas convenientes y confiables. Rápidamente; los criadores de gatos implementaron programas de prueba y retiro, que probaron ser muy eficaces para eliminar el virus de las residencias para gatos. El ejemplo más dramático fue un programa obligatorio de prueba y retiro en los Países Bajos en 1974, que se impuso a todos los criadores de gatos. Cuando se implementaron las pruebas por primera vez, la prevalencia de ViLeF en residencias de gatos de pura raza era del 11 %. Dentro de los 4 años, se redujo la frecuencia a menos del 2% y no se informaron gatos infectados desde 1984. El ViLeF debe considerarse una

anormalidad en una residencia bien manejada. Muchos refugios de gatos de la calle también implementan pruebas en los protocolos de condicionamiento, por lo tanto, reducen aun más la frecuencia de infección por ViLeF (Levy, 2000). Los estudios epidemiológicos sugieren que las estrategias de prueba y retiro tienen más influencia que la vacunación sobre la disminución en la prevalencia (Romatowsky, 1997).

8.3 Vacunación

8.3.1 Eficacia e historia

Como la mayoría de los gatos expuestos en forma natural producen anticuerpos al virus y se vuelven inmunes, es posible en teoría producir una vacuna eficaz. Sin embargo, lograr esta tarea resultó más difícil de lo que se anticipaba. No se comprende completamente el mecanismo de protección contra ViLeF, y en especial el papel de la RIMC. Es probable que el anticuerpo neutralizador para el virus de subgrupo A sea más importante, porque éste es el único subgrupo que se transmite en forma natural. Los otros surgen por episodios recombinantes sólo después de que el gato se infecta.

El desarrollo de una vacuna segura y eficaz contra ViLeF presentó un desafío especial que otras infecciones no presentaron. Las primeras vacunas llevaban un riesgo más alto de anafilaxis que otras vacunas felinas. Los prototipos originales de vacunas de virus inactivado no resultaron eficaces y además aumentaron la gravedad de la inmunosupresión. Las vacunas de virus vivo produjeron inmunidad pero algunos gatitos vacunados desarrollaron enfermedad clínica por virus "atenuado". Los investigadores estaban preocupados además sobre la posibilidad de que el virus de la vacuna pudiera integrarse en el genoma del huésped y después provocar formas negativas a ViLeF; por lo

tanto, la mayor parte de la investigación se centró en el uso de preparaciones de virus entero muerto o vacunas de subunidad.

La primera licencia para una vacuna contra ViLeF se otorgó en 1985. Desde ese momento, la vacuna original sufrió modificaciones y aparecieron una variedad de otros productos en el mercado. Las vacunas aprobadas utilizan virus muerto entero, y la mayoría contiene adyuvante o partes recombinantes desarrolladas por ingeniería genética del virus. La vacunación no interfiere con las pruebas para ViLeF. Actualmente, se recomienda para la mayoría de las vacunas 2 dosis por vía SC para protección inicial, seguidas de refuerzos anuales; algunas tienen licencia para un refuerzo cada 3 años. No es necesario administrar una vacuna del mismo fabricante para los refuerzos.

La eficacia relativa de las vacunas es motivo de mucha controversia. Muchos de los ensayos publicados sobre la eficacia de la vacuna fueron realizados o pagados por los fabricantes, sin presentar la evaluación simultánea de más de una vacuna. Es más, los protocolos de prueba varían extensamente entre cada estudio, lo que dificulta una comparación significativa. Debido a la resistencia natural de los gatos (en especial de los más grandes) a la infección por ViLeF, con frecuencia los investigadores utilizan la inmunosupresión artificial (por ej., glucocorticoides) y administran grandes dosis virales para aumentar la virulencia del desafío durante los estudios. Algunos provocaron inmunosupresión en los gatos de control y los vacunados antes del desafío intranasal (IN) con virus virulento, y otros realizaron desafío parenteral con dosis grandes de virus sin inmunosupresión. La relación entre estos desafíos y la exposición natural fue cuestionada, lo que dificulta conocer el efecto real que la vacuna tendría en el ambiente de exposición natural. Algunos estudios involucraron desafíos naturales cuando gatos vacunados y de

control vivían junto con gatos que liberaban ViLeF (Gobar, 2002). Este tipo de desafío es preferible, pero los fabricantes de vacunas no aceptaron ningún protocolo de desafío estándar. Este tipo de experimento de desafío por exposición natural, en el que se alojan gatos *naïve* junto con un gato que libera ViLeF, y que se compara mejor con las situaciones en hogares con muchos gatos, proporciona un ambiente con presión infecciosa muy alta. En esta situación, ninguna de las vacunas aprobadas demostró ser 100% eficaz. Por lo tanto, no es seguro llevar a un gato que libera ViLeF a un hogar con gatos negativos al virus, aunque estén vacunados (Green, 2008).

No existen medidas precisas posvacunación que determinen si los gatos se encuentran protegidos. Los títulos de anticuerpos neutralizadores se desarrollan en pocos gatos vacunados a pesar de estar protegidos contra infección por desafío. El mecanismo inmune que protege a los gatos de viremia persistente es la RIMC, a través de los efectos de los LTC. Los títulos de anticuerpos neutralizadores no predicen la protección posvacuna; sin embargo, pueden indicar qué gatos estarán protegidos después de recuperarse de la infección natural. A pesar de que existen ensayos ELISA y otros estudios de anticuerpo contra antígenos de envoltura, sólo los títulos de anticuerpos neutralizadores predicen protección. Lamentablemente, no existen pruebas comerciales para anticuerpos neutralizadores.

8.3.2. Sarcomas asociados a vacuna

Existe una clara asociación epidemiológica entre las vacunaciones contra la rabia y contra ViLeF y el desarrollo posterior de sarcomas de tejido blando en el sitio de inyección (que se conocen como sarcomas de sitio de inyección, sarcomas asociados a vacuna y

sarcomas asociados a sitio de vacuna). De éstos, el tipo más frecuente es el fibrosarcoma, aunque también se encuentran sarcomas no diferenciados, rabdomiosarcomas, condrosarcomas, osteosarcomas e histiocitomas fibrosos malignos. Los rangos de incidencia estimados varían de 1 tumor por 1000 vacunas a 1 tumor cada 10.000 vacunas. Las frecuencias de reacción informadas fueron de 0,32 sarcomas asociados a vacuna cada 10.000 vacunas y 11,8 reacciones inflamatorias posvacuna cada 10.000 vacunas en gatos (Gobar, 2002). Si las reacciones inflamatorias son un prelude necesario para el desarrollo de sarcoma, entonces estas frecuencias sugieren que 1 de 35 a 40 reacciones inflamatorias informadas sufren transición a sarcomas. Estos tumores pueden ocurrir desde 4 meses hasta 2 años después de la vacunación, con una mediana de aproximadamente 1 año. Se derivan de la inflamación granulomatosa en el sitio de inyección. Además de vacunación contra ViLeF, todas las inyecciones SC, intradérmicas (ID) o IM pueden provocar estos tumores en gatos, y es posible que ciertas medicaciones inyectables de acción prolongada estén asociadas con la formación de sarcoma. Sin embargo, existe una asociación evidente entre inflamación o daño en el sitio de inyección y el riesgo de desarrollar un tumor. Parece que los gatos presentan una respuesta única a los adyuvantes de las vacunas (Carroll, 2002). En general, en vacunas atenuadas, se agrega un adyuvante para aumentar la inflamación requerida para que un producto muerto proporcione la inmunidad necesaria. Sin embargo, esta inflamación promueve la transformación maligna. Pueden observarse rastros de adyuvantes en la reacción inflamatoria y más tarde en secciones histológicas de tumores en el fibroblasto transformado. Se encontró material intracelular cristalino articulado en un estudio ultraestructural en 5 de los 20 tumores investigados, y en un caso se identificó que estaba basado en aluminio. A pesar de que no se señaló ninguna vacuna ni adyuvante específicos. La irritación local por los adyuvantes podría estimular los fibroblastos al punto

de que ocurra transformación maligna. El ViLeF y VSF_e no están involucrados por sí mismos en el desarrollo de tumor (Carroll, 2002). También es evidente que no juegan ningún papel la replicación ni la expresión de retrovirus endógenos. El reconocimiento de las neoplasias asociadas con vacunación anual extendida condujo a la AAFP a rever la recomendación para vacunación de gatos y crear nuevas pautas para realizar pruebas de infecciones por retrovirus felinos (Levy, 2001). Hasta que mejore la seguridad de las vacunas, deben tomarse recaudos para sopesar el riesgo de la infección por ViLeF contra el riesgo de recibir una vacuna. La AAFP cuestiona la revacunación anual automática en gatos y recomienda adaptar protocolos de vacunación para cada paciente felino. Sólo deberían vacunarse los gatos que corren riesgo de contraer la enfermedad. No debe vacunarse a los gatos que viven en hogares cerrados que no presentan riesgo. Deben realizarse pruebas a los gatos nuevos en hogares con muchos gatos o refugios antes de introducirlos en ellos. Se recomienda realizar pruebas antes de cada vacunación contra ViLeF, y sólo llevarla a cabo en los gatos negativos al virus. No resulta beneficiosa la vacunación contra ViLeF de gatos positivos, aunque es probable que tampoco sea dañina. Lo mismo ocurre en los animales con infección latente. Los gatos adultos presentan una resistencia con la edad y es probable que, en gatos mayores, el riesgo de desarrollar un sarcoma asociado con vacuna sea mayor que el de sufrir viremia persistente por ViLeF. Lamentablemente, no existen estudios que proporcionen datos sobre la edad en la que debe detenerse la vacunación.

La AAFP recomienda administrar toda vacuna con un compuesto para ViLeF por vía SC en la pata trasera izquierda, y aquellas contra rabia en la pata trasera derecha ("izquierda para leucemia, derecha para rabia") lo más distalmente posible. Las ubicaciones de la vacunación ayudan en el tratamiento de sarcomas posteriores

(mediante amputación de la pata), porque resulta muy difícil extirpar por completo estos tumores y con frecuencia reaparecen después de su resección (Macy DW, 1995). Está contraindicada la administración de la vacuna entre las escápulas, porque la escisión del tumor es casi imposible en esta ubicación. También está contraindicada la inyección IM porque los tumores se desarrollan con la misma frecuencia pero es más difícil detectarlos en una etapa temprana. Cualquier nódulo presente durante más de 3 meses en el sitio de inyección debe retirarse y examinarse histológicamente. Si se consiguen, deben utilizarse las vacunas contra ViLeF aprobadas para refuerzos de 3 años. También son preferibles las que no contienen adyuvantes a las que sí los poseen. En Europa, una vacuna recombinante aprobada, que contiene los tres genes de ViLeF, fue clonada en un vector poxvirus de canario. La ventaja de esta nueva tecnología es que no necesita inflamación en el sitio de inyección, porque el poxvirus de canario lo distribuye en el cuerpo y otros mecanismos lo exponen al sistema inmunológico. La información genética de ciertas proteínas de ViLeF se integra al genoma del poxvirus de canario, con el que ingresa a la célula. Es en este lugar donde se producen las proteínas de ViLeF que conducen a producción de anticuerpo y reacción de inmunidad celular. La seguridad de este tipo de vacuna está comprobada, y se estableció una eficacia muy buena, inmediata y a largo plazo (Macy DW, 1995). En un experimento de desafío natural, se alojó a los gatos vacunados junto con gatos que liberaban ViLeF durante 27 semanas; la vacuna de poxvirus resultó tan eficaz como las comerciales (Griessmayr, 2002). Esta vacuna se encuentra disponible en forma comercial para uso en gatos, y se administra mediante un sistema de inyección de aire sin aguja. En un estudio en ratas, la inflamación en el sitio de inyección fue menor con las vacunas de poxvirus recombinantes que con las convencionales. En un experimento limitado en gatos, no se desarrolló la inflamación granulomatosa típica en el sitio de inyección cuando se utilizó aquella vacuna (Griessmayr,

2002). También se desarrolló una vacuna de ADN para ViLeF que contiene todos los genes de ViLeF y el gen IL-18 felino como adyuvante. Resultó muy protectora en experimentos de desafío con gatitos, al producir LTC específicos para ViLeF y protección contra infección por desafío (Green, 2003).

9. LITERATURA CONSULTADA

1. Abkowitz JL. 1991. Retrovirus-induced feline pure red blood cell aplasia: pathogenesis and response to suramin. *Blood* 77:1442-1451.
2. Addie DD, Dennis JM, Toth S, et al. 2000. Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. *Vet Rec* 146:419-424.
3. Arai M, Darman J, Lewis A, et al. 2000. The use of human hematopoietic growth factors (rhGM-CSF and rhEPO) as a supportive therapy for FIV-infected cats. *Vet Immunol Immunopathol* 77:71-92.
4. August JR. 1991. Husbandry practices for cats infected with feline leukemia virus or feline immunodeficiency virus. *J Am Vet Med Assoc* 199:1474-1477.
5. Babyak SD, Groves MG, Dimski DS, et al. 1996. Evaluation of a saliva test kit for feline leukemia virus antigen. *J Am Anim Hosp Assoc* 32:397-400
6. Bechtel MK, Hayes KA, Mathes LE, et al. 1999. Recombinant feline leukemia virus (FeLV) variants establish a limited infection with altered cell tropism in specific-pathogen-free cats in the absence of FeLV subgroup A helper virus. *Vet Pathol* 36:91-99.
7. Brightman AH, Ogilvie GK, Tomkins M. 1991. Ocular disease in FeLV-positive cats: 11 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc* 198:1049-1051.
8. Brown MR, Rogers KS. 2001. Neutropenia in dogs and cats: a retrospective study of 261 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 37:131-139.
9. Carmichael KP, Bienzle D, McDonnell JJ. 2002. Feline leukemia virus-associated myelopathy in cats. *Vet Pathol* 39:536-545.
10. Carroll EE, Dubielzig RR, Schultz RD. 2002. Cats differ from mink and ferrets in their response to commercial vaccines: a histologic comparison of early vaccine reactions. *Vet Pathol* 39:216-227.
11. Cogan DC, Cotter SM, Kitchen LW. 1986. Effect of suramin on serum viral replication in feline leukemia virus-infected pet cats. *Am J Vet Res* 47:2230-2232.
12. Cotter SM. 1991. Management of healthy feline leukemia - virus-positive cats. *J Am Vet Med Assoc* 199:1470-1473.
13. Cotter SM. 1996. Unpublished data. Tufts University, North Grafton, MA
14. Cotter SM. 1997. Changing epidemiology of FeLV. *Proc eedings of the 15th Annual ACVIM Forum, Lake Buena Vista, FL.*
15. Court EA, Watson AD, Peaston AE. 1997. Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma. *Aust Vet J* 75:424-427.
16. Couto C, Hammer A. 1994. Oncology, pp 755-818. In Sterling RG (ed), *The cat diseases and clinical management*, ed 2. Churchill Livingstone, New York, NY.
17. Cullen CL, Haines DM, Jackson ML, et al. 2002. Lack of detection of feline leukemia and feline sarcoma viruses in diffuse iris melanomas of cats by immunohistochemistry and polymerase chain reaction. *J Vet Diagn Invest* 14:340-343.

18. Devauchelle P, Magnol JP. 2001. Dynamik der Entzündungsreaktion bei Katzen induziert nach subkutaner Verabreichung einer nicht adjuvierten Vakzine (abstract).
19. Ellis JA, Jackson ML, Bartsch RC, et al. 1996. Use of immunohistochemistry and polymerase chain reaction for detection of leukemia viruses in formalin-fixed, paraffin-embedded fibrosarcomas from cats. *J Am Vet Med Assoc* 204:767-771.
20. Flynn JN, Hanlon L, Jarrett O. 2000a. Feline leukemia virus: protective immunity is mediated by virus specific cytotoxic T lymphocytes. *Immunology* 101:120-125.
21. Gabor LJ, Jackson ML, Trask B, et al. 2001. Feline leukaemia virus status of Australian cats with lymphosarcoma. *Aust Vet J* 79:476-481.
22. Green CE. 2007. Enfermedades infecciosas en perros y gatos. 3ª. ed. México: McGraw-Hill-Interamericana Vol.1 pp 117-145
23. Gobar GM, Kass PH. 2002. World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 220:1477-1482.
24. Griessmayr P, Egberink H, Jarrett O, et al. 2002. Comparison of different new tests for feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection, p 25. In Abstracts from the 6th International Feline Retrovirus Research Symposium, Amelia Island, FL.
25. Hardy WD Jr. 1981a. Hematopoietic tumors of cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 17:921-940.
26. Hardy WD Jr, Zuckerman EE. 1991. Ten-year study comparing enzyme-linked immunosorbent assay with the immunofluorescent antibody test for detection of feline leukemia virus infection in cats. *J Am Vet Med Assoc* 199:1365-1373.
27. Hartmann K, Donath A, Beer B, et al. 1992. Use of two virustatica (AZT, PMEA) in the treatment of FIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms. *Vet Immunol Immunopathol* 35:167-175.
28. Hartmann K, Gerle K, Leutenegger C, et al. 1998b. Feline leukemia virus—most important oncogene in cats? p 39. In Abstracts from the 4th International Feline Retrovirus Research Symposium, Glasgow, Scotland, UK.
29. Hartmann K, Werner RM, Egberink H, et al. 2001. Comparison of six in-house tests for the rapid diagnosis of feline immunodeficiency and feline leukaemia virus infections. *Vet Rec* 149:317-320. (Hartmann, 2001)
30. Hawkins EC. 1991. Saliva and tear tests for feline leukemia virus. *J Am Vet Med Assoc* 199:1382-1385.
31. Hisasue M, Okayama H, Okayama T, et al. 2001. Hematologic abnormalities and outcome of 16 cats with myelodysplastic syndrome. *J Vet Intern Med* 15:471-477.
32. Hoffmann-Fezer G, Mortelbauer W, Hartmann K, et al. 1996. Comparison of T-cell subpopulations in cats naturally infected with feline leukaemia virus or feline immunodeficiency virus. *Res Vet Sci* 61:222-226.
33. Hofmann-Lehmann R, Huder JB, Gruber S, et al. 2001. Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. *J Gen Virol* 82:1589-1596.

34. Hoover EA, Mullins JI, Chu H-J, et al. 1995. Development and testing of an inactivated feline leukemia virus vaccine. *Semin Vet Med Surg (Small Animal)* 10:238-243.
35. Jarrett O, Pacitti AM, Hosie MJ, et al. 1991. Comparison of diagnostic methods for feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. *J Am Vet Med Assoc* 1991:1362-1364.
36. Kraft W, Kuffer M. 1995. Treatment of severe neutropenias in dogs and cats with filgrastim. *Tierarztl Prax* 23:609-613.
37. Lee IT, Levy JK, Gorman SP, et al. 2002. Prevalence of feline leukemia virus infection and serum antibodies against feline immunodeficiency virus in unowned free-roaming cats. *J Am Vet Med Assoc* 220:620-622.
38. Legendre AM, Mitchner KL, Potgieter LND. 1990. Efficacy of a feline leukemia virus vaccine in a natural exposure challenge. *J Vet Intern Med* 4:92-98.
39. Levy J, Richards J, Edwards D, et al. 2001. Feline retrovirus testing and management. *Compend Cont Educ Pract Vet* 22:652-657.
40. Levy J, Richards J, Edwards D, et al. 2003. 2001 Report of the American Association of Feline Practitioners and Academy of Feline Medicine Advisory Panel on feline retrovirus testing and management. *J Feline Med Surg* 5:3-10.
41. Lorimer HE. 1999. Hereditary lymphosarcoma in oriental shorthair cats. *Feline Pract (Suppl 29)*.
42. Lutz H, Pedersen NC, Durbin R, et al. 1983. Monoclonal antibodies to three epitopic regions of feline leukemia virus p27 and their use in enzyme-linked immunosorbent assay of p27. *J Immunol Methods* 56:209-220.
43. Macy DW. 1991. Testing cats for feline leukemia virus. *Vet Med Mar*:278 - 288.
44. Macy DW. 1995. The potential role and mechanisms of FeLV vaccine-induced neoplasms. *Semin Vet Med Surg* 10:234-237.
45. Mahony OM, Moore AS, Cotter SM, et al. 1995. Alimentary lymphoma in cats:28 cases (1988-1993). *J Am Vet Med Assoc* 207:1593-1598.
46. Maruyama S, Kabeya H, Nakao R, et al. 2003. Seroprevalence of *Bartonella henselae*, *Toxoplasma gondii*, FIV and FeLV infections in domestic cats in Japan. *Microbiol Immunol* 47:147-153.
47. Maynard L, De Mari K, Lebreux B. 2000. Efficacy of a recombinant feline omega interferon in the treatment of symptomatic FeLV- or FeLV- and FIV-positive cats, p 122a. In *Proceedings of the 10th Congress of the ESVIM, Neuchâtel, Switzerland*.
48. Nowotny N, Uthman A, Haas OA, et al. 1995. Is it possible to catch leukemia from a cat? *Lancet* 346:252-253.
49. Pedersen NC. 1988. Feline leukemia virus infection, p 83. In Pedersen NC (ed), *Feline infectious diseases*. American Veterinary Publications, Santa Barbara, CA.
50. Rezanka LJ, Rojko JL, Neil JC. 1992. Feline leukemia virus: pathogenesis of neoplastic disease. *Cancer Invest* 10:371-389.
51. Rohn JL, Linenberger ML, Hoover EA. 1994. Evolution of feline leukemia virus variant genomes with insertions, deletions, and defective envelope genes in infected cats with tumors. *J Virol* 68:2458-2467.

52. Romatowski J, Lubkin SR. 1997. Use of an epidemiologic model to evaluate feline leukemia virus control measures. *Feline Pract* 25:6-11.
53. Schrenzel MD, Higgins RJ, Hinrichs SH, et al. 1990. Type C retroviral expression in spontaneous feline olfactory neuroblastomas. *Acta Neuropathol* 80:547-553.
54. Shelton GH, Linenberger ML. 1995. Hematologic abnormalities associated with retrovirus abnormalities in the cat. *Semin Vet Med Surg* 10:220-233.
55. Shimoda T, Shiranaga N, Mashita T, et al. 2000b. Chronic myelomonocytic leukemia in a cat. *J Vet Med Sci* 62:195-197.
56. Snyder SP, Singhal MC, Zuckermann EE, et al. 1983. The feline oncornavirus-associated cell membrane antigen (FOCMA) is related to, but distinguishable from, FeLV-C gp70. *Virology* 131:315-327.
57. Stiles J, Bienzle D, Render JA, et al. 1999. Use of nested polymerase chain reaction (PCR) for detection of retroviruses from formalin-fixed, paraffin-embedded uveal melanomas in cats. *Vet Ophthalmol* 2:113-116.
58. Swenson CL, Polas PJ, Cheney CM, et al. 1991. Prophylactic and therapeutic effects of phosphonoformate against feline leukemia virus in vitro. *Am J Vet Res* 52:2010-2015.
59. Uthman A, Moestl K, Zetner K, et al. 1996. Detection of sequences of feline leukemia virus in chronically inflamed oral tissue of FeLV-non-viremic cats by using polymerase chain reaction. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 83:195-198.
60. Vobis M, D'Haese J, Mehlhorn H, et al. 2003. The feline leukemia virus (FeLV) and the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Parasitol Res* 90:132-134.
61. Wang J, Kyaw-Tanner M, Lee C, et al. 2001. Characterisation of lymphosarcomas in Australian cats using polymerase chain reaction and immunohistochemical examination. *Aust Vet J* 79:41-46.
62. Weiss RC, Cummins JM, Richards AB. 1991. Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. *J Am Vet Med Assoc* 199:1477-1481.
63. Zenger E. 2000. FIP, FeLV, FIV: making a diagnosis. *Feline Pract* 28:16-18.